Untersuchungen zum Problem des Blutungsübels nach offener Herzchirurgie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation

von

Reinhard Flesch

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546214_0088

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Untersuchungen zum Problem des Blutungsübels nach offener Herzchirurgie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Friedrich-Alexander-Universität

als Habilitationsschrift

vorgelegt von

Reinhard Flesch

Wissenschaftlicher Assistent der Klinik

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Disposition Seite

A) Einleitung, Problemstellung 1

B) Experimenteller Teil 4

I.) Methoden 4

1. Laboruntersuchungen 4

2. Material, Lösungen, Pharmaka 5

3. Statistik 6

II. Einfluß der Konservierung auf zelluläre und plasmatische Blutbestandteile 8

1. Allgemeines zum Untersuchungsgang 8

2. Ergebnisse 1o

a) Thrombozytenzahl und -funktion 1o

b) Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII 13

c) Thrombin-Bildung, Thrombin-Inhibitor, Antithrombin III, Heparin-Aktivität 15

d) Fibrinolyse 21

e) Beta-Globuline, Haemolyse 23

	Seite
III.) Einfluß der Perfusion von Vollblut unter optimalen Bedingungen auf zelluläre und plasmatische Blutbestandteile	26
1. Allgemeines zum Untersuchungsgang	26
2. Ergebnisse	3o
a) Thrombozytenzahl und - funktion	3o
b) Thrombinbildung	33
c) Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII, Thrombin-Inhibitor, Antithrombin III	35
d) Fibrinolyse	35
e) Beta-Globuline, Haemolyse, Kalium	35
IV. Einfluß der Perfusion bei "Blutverdünnung" auf zelluläre und plasmatische Blutbestandteile	38
1. Allgemeines zum Untersuchungsgang	38
2. Ergebnisse	39
a) Thrombozytenzahl und - funktion	4o
b) Thrombin-Bildung	4o
c) Elektrolyte	43
d) Fibrinolyse	43
e) Haemolyse	43
C) Besprechung der Ergebnisse	48
D) Zusammenfassung	68
E) Literatur	7o

A) Einleitung, Problemstellung

Nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) entwickelt sich wesentlich - fast 3o mal - häufiger als nach sonstigen chirurgischen Eingriffen eine haemorrhagische Diathese (11o,238,387,387). Besonders nach lang dauernden Perfusionen mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), die ein großes Füllvolumen an Fremdblut benötigt, beginnt diese zuweilen lebensbedrohliche Komplikation bereits intraoperativ etwa folgendermaßen:

Der Herzfehler ist operativ korrigiert, Katheterverbindungen zwischen Hohlvenen und A.iliaca externa des Patienten einerseits sowie der Maschine andererseits wurden bereits gelöst, die Thorakotomiewunde könnte jetzt geschlossen werden, nachdem der Patient eine gehörige Dosis Protamin zur Inaktivierung des Heparin erhalten hat. Plötzlich, etwa 1o - 15 Min. nach der Protamingabe, fängt es diffus aus der Perikardwunde, der Pleura, der Brustwandmuskulatur, dem durchtrennten Sternum, der Subkutis und der Hautwunde an zu bluten. Gelegentlich setzt die Blutung auch erst einige Stunden nach der Operation ein und zwingt zur Rethorako-

tomie (2o6,389). Nicht selten finden sich dabei ein erniedrigter Plasmafibrinogenspiegel sowie verminderte Prothrombin- und Faktor-V-Werte (287,3o8). Dem Abfall der Thrombozytenzahl entspricht die auf über 2o Minuten verlängerte Blutungszeit. Regelmäßig bestehen Hinweise für einen Zustand gesteigerter Fibrinolyse. (112, 268, 372, 378, 388). Zahlreiche Untersucher (1o4, 2o5, 255, 3o8, 3o9, 362, 37o) vertreten die Meinung, daß die haemorrhagische Diathese auf zirkulierendes Heparin zurückzuführen ist, das - nicht inaktiviert - aus dem Gewebe in die Blutbahn zurückströmt ("Heparin-Rebound").

Die Genese des Blutungsübels ließ sich bisher nicht eindeutig differenzieren (59); dafür gibt es mehrere Gründe:

Praeoperativ - besonders bei cyanotischen Herzfehlern - bereits bestehende Gerinnungsdefekte (67, 112, 19o, 2o6, 213, 214, 226, 295, 335, 374) interferieren mit den Reaktionen des Patienten auf Narkose oder Operation und dem Einfluß der Bluttransfusionen. In der Notfallsituation einer Blutung muß die exakte Diagnostik sowieso hinter der Behandlung zurückstehen; außerdem lassen sich aus schlecht zugänglichen Venen keine ausreichenden Mengen an Blut für Gerinnungsuntersuchungen gewinnen. Die Venae - oder Arteriosektio - Katheter ent-

halten Heparinlösung, daraus entnommenes Blut ist für die einschlägigen Laborbestimmungen wertlos. Kaum anders verhält es sich mit der Therapie des Blutungsübels. Der Chirurg, der polypragmatisch alle nur möglichen Haemostyptica einsetzt (Fibrinogen, Cohn,sche Fraktion I, Protamin, Antifibrinolytika, Vitamin K1, Frischblut, Thrombocytenkonzentrate oder -Extrakte, Calcium, Corticoide), weiß häufig gar nicht, ob er damit dem Kranken nützt oder schadet (313). Jedenfalls zeigt ein Überblick des internationalen Schrifttums der letzten Jahre (36,65, 73, 75, 93, 115, 116, 126, 2o1, 2o6, 213, 237, 238, 245, 3oo, 338, 342, 36o, 37o, 383, 393), daß trotz zunehmender Erfahrung, besserer Perfusions- und Operationstechnik und sorgfältigster Blutstillung (386) die Letalität der Blutungskomplikationen mit 19 % sehr hoch liegt und daß wir unsere therapeutischen Bemühungen verbessern müssen.

Die meisten Autoren, die sich mit dem vorliegenden Problem beschäftigt haben, beginnen ihre Untersuchungen mit den Veränderungen des Blutes durch die extrakorporale Zirkulation. Demgegenüber geht die folgende Analyse im Zusammenhang mit den klinischen Beobachtungen der Frage nach, welche Veränderungen das Blut auf dem Wege vom Spender bis zum Ende der HLM-Perfusion erleidet und welche Möglichkeiten uns auf Grund dieser Be-

funde zur Verfügung stehen, Operationen mit Hilfe der EKZ risikoärmer hinsichtlich des Gerinnungssystems auszuführen.

B) Experimenteller Teil

I.) Methoden

1. Laboruntersuchungen

Die Gerinnungsuntersuchungen wurden mit den Reagentien der Behringwerke Marburg/Lahn (Prothrombin, Faktor V, Faktor VII, Rinderfibrinogen, Test-Thrombin, Test-Streptase, Veronal-Azetat-Puffer p_h 7,6 und 6,7, $\frac{m}{40}$ $CaCl_2$-Lösung) bzw. der Firma Hoffmann-La-Roche, Grenzach (Topostasin 3ooo NIH, Protaminchlorid looo) durchgeführt (322). Um subjektive Messfehler auszuschließen, fand das vollautomatisch registrierende "Coagulometer" nach SCHNITTGER und GROSS der Fa.H.Amelung,Brake über Lemgo, Verwendung. Die Thrombozytenzählung erfolgte in der Neubauer-Zählkammer mit dem Phasenkontrastmikroskop nach Verdünnung des Vollblutes 1:loo mit o,4 % Natriumcitratlösung; der nach Auszählung von jeweils 4 großen Eckquadraten mit looo:3 multiplizierte Wert ergab die Zahl der Thrombozyten pro mm^3 Blut. Die Messung der Gerinnsel-Retraktion wurde nach der Methode von VOSS (377) bestimmt. Plätt-

chenreiches Plasma (PRP) wurde durch 5-minütiges Zentrifugieren des Vollblutes bei 500 g in der Kühlzentrifuge (4° C) erhalten, weiteres Zentrifugieren für 15 Min. bei 1500 g ergab plättchenarmes Plasma (PPP). Die Einzelfaktoren der Fibrinolyse wurden im Fibrinplattentest aus Plasma und Euglobulin ermittelt (8, 11, 12, 112, 163, 225, 253, 262, 269, 326, 384, 388). Die Bestimmung der Plasmaelektrolyte erfolgte flammenanalytisch, das Plasmaeiweiß photometrisch im "Autoanalyzer" der Fa. Technikon. Weitere Untersuchungen: Thrombozytenausbreitung nach BREDDIN (45 - 48); Mikrohaematokrit, System "Hawksley"; Elektrophorese als Mikromembran-Zonen-Elektrophorese auf Zelluloseazetat-Folie, Anfärbung des Eiweißes mit Ponceau S (Apparatur Fa. Beckmann); Bestimmung des freien Plasmahaemoglobins in Anlehnung an die Methodik nach FLINK (98), Blutgasanalysen nach SIGGAARD-ANDERSEN (341).

2. Material, Lösungen, Pharmaka

Soweit es darauf ankam, den Einfluß des Glas auf die Blutveränderungen zu untersuchen, wurde die Silikonierung der Glaswaren, Kanülen, Spritzen und Pipetten nach (322) mit 2 % Silikonoel AK 350 "Wacker" in CCl_4 vorgenommen.

An Kunststoffmaterial fanden der "Plastik-Transfusor"

- nach Angaben der Hersteller-Fa.B.Braun, Melsungen, aus Polyaethylen mit Weichmacher-, das Einmalgerät "Donafix" aus PVC (Braun,Melsungen), Polypropylen-Spritzen (Braun-Melsungen), Einmalreagenzröhrchen aus Polypropylen Nr.1796 der Fa.A.Harre und Co., sowie Mikropipetten Marburg - System Eppendorf - mit Kunststoffspitzen Verwendung.

An Pharmaka wurden benutzt: Heparin "Novo" (R) und "Thrombophob (R) "Nordmark", beide mit 5ooo IE/ml deklariert, Trasylol (R) "Bayer" mit 25 ooo KIE, Humanalbumin 2o % "Behring", ACD-Stabilisator "Braun", Formel B, USP, 5 % Glukose in Wasser, Haemaccel (R), Neo-Subsidal (R).

3. Statistik (8o, 165)

a) Festlegung der Normalwerte $\bar{x} \pm 2\ s$:

1. Mittelwert $\bar{x}$,
2. Varianz s^2
3. Standardabweichung s

b) Bestimmung des Vertrauensintervalls des unbekannten Mittelwertes μ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %:

$$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} \cdot t_{0,05}$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

t: die dem Umfang der Stichprobe und der geforderten Signifikanzwahrscheinlichkeit entsprechende Signifikanzschranke der STUDENT-Verteilung.

c) Der statistische Vergleich zweier oder mehrerer Durchschnitte erfolgte mittels F-Tests und t-Tests. Im Text wird die Signifikanz der Differenz folgendermaßen markiert:

0,1> P>0,05 mit +
0,05>P>0,01 mit ++
P<0,01 mit +++

d) 1. Für Untersuchungswerte y, die innerhalb bestimmter Zeiträume x eine Zu-oder Abnahme erfuhren, wurde die Formel der linearen Regressionsgeraden

$$Y = a_{yx} + b_{yx} \cdot x$$

geschätzt.

$$a_{yx} = \bar{y} - b_{yx} \cdot \bar{x} \quad ; \quad b_{yx} = \frac{\Sigma x \cdot y - \bar{y} \cdot \Sigma x}{\Sigma x^2 - \frac{[\Sigma x]^2}{n}}$$

2. Sofern es zur Herstellung einer zeitabhängigen Linearität notwendig erschien, erfolgte logarythmische Transformation der y - Werte, womit sich die obige Formel als

$$\log Y = \log a_{yx} + b_{yx} \cdot x$$

darstellte.

II. Einfluß der Konservierung auf zelluläre und plasmatische Blutbestandteile

1. Allgemeines zum Untersuchungsgang

In 8 Versuchen sollten zunächst die Veränderungen der zellulären und plasmatischen Blutbestandteile in Abhängigkeit von der Aufbewahrungszeit, dem Konservenmaterial und dem verwendeten Stabilisator - bezogen auf die Ausgangswerte zum Zeitpunkt der Blutspende - überprüft werden. Blut jeweils e i n e s Blutspenders wurde unter aseptischen Kautelen mittels Schwerkraftprinzips zu gleichen Teilen in 16 Konservenflaschen entnommen. Es handelte sich hierbei um 8 silikonierte Glasflaschen und 8 "Plastik-Transfusoren", die von der Blutbank der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen gewöhnlich zur Abnahme des HLM-Blutes verwendet werden. Je 4 Behälter beider Gruppen enthielten ACD-Stabilisator (20 % des Endvolumens), die restlichen 4 einen Heparin-Stabilisator folgender Zusammensetzung:

250 I.E. Heparin "Vitrum"(R)	= 0,05 ml
5 % Glukose	1,75 ml
2o % Humanalbumin	1,oo ml
Blut	ad5o,oo ml

Die 4 verschiedenen Konservengruppen erhielten die Bezeichnungen

① ACD-Blut in silikoniertem Glas,
② Heparin-Blut in silikoniertem Glas,
③ ACD-Blut in Plastik,
④ Heparin-Blut in Plastik

Die während der Blutspende ermittelten Werte bildeten die Grundlage für die weiteren Untersuchungen. Entsprechend den klinischen Gepflogenheiten - Blutabnahme früh zwischen 7 Uhr und 7,3o Uhr, Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit dem Heparinblut zwischen 1o Uhr und 1o,3o Uhr - wurde das Blut in jeweils einer Flasche jeder Gruppe 3 Stunden nach der Blutspende untersucht. Weitere Tests schlossen sich im 24 Stunden-Abstand an 3 aufeinanderfolgenden Tagen an.

Die Thrombozyten wurden im unverdünnten Konservenblut gezählt. Um Fehler durch reine Verdünnungseffekte auszuschliessen, mußten die Meßwerte auf den Ausgangs-Haematokrit bezogen werden (367). Die Korrektur erfolgte durch Multiplikation des Meßwertes mit dem Faktor

$$\frac{\text{Ausgangs-Hkt.}}{\text{Meßwert-Hkt.}}$$

Vergleichbare Standardbedingungen im Rahmen der ge-

rinnungs-physiologischen Untersuchungen ließen sich nur dadurch erreichen, daß dem Heparinblut kurz vor der Testung ein aliquoter Teil ACD-Stabilisator zugefügt wurde. Danach konnte das Heparin, dessen Aktivität nach HIEPLER (172) ermittelt wurde, stöchiometrisch mit Protaminchlorid inaktiviert werden (284).

2. Ergebnisse

Im "frischen", 3 Stunden alten Konservenblut fand sich - zahlenmässig - nur noch ein kleiner Teil der im Spenderblut bei der Blutabnahme nachweisbaren Thrombozyten. Die numerische Abnahme innerhalb der ersten Stunden schwankte je nach Konservanmaterial und Stabilisator zwischen 45^{+++} und 69 %$^{+++}$. Am günstigsten schnitten silikoniertes Glas und ACD-Stabilisator ab. Der Unterschied gegen ACD-Blut in Polyäthylen (3), worin nach 3 stündiger Lagerung nur noch weniger als die Hälfte der ursprünglichen Thrombozytenzahl nachzuweisen war, ließ sich ebenfalls statistisch^{++} sichern (s.Abb.1).

Analoge Ergebnisse brachten die Vergleichsuntersuchungen hinsichtlich des Heparinblutes, Der steile Abfall der Regressionsgraden entsprach einer Exponentialfunktion, d.h. es bestand eine lineare Abhängigkeit des Logarithmus der Thrombozytenzahl von der Zeit (81). Die aus dem Regressionskoeffizienten b_{yx}

zu ermittelnde Halbwertszeit der Lebensdauer - $\frac{\log 0{,}5}{b_{yx}}$ (23,193) - konnte für Heparinblut mit etwas über 3o Stunden, ACD-Blut in Plastik fast loo Stunden und in silikoniertem Glas mit 22o Stunden errechnet werden.

Entsprechend diesen Veränderungen fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung je nach Konservenmaterial und Stabilisator sowie Aufbewahrungszeit bis 5o µ große aus Plättchenresten und - Trümmern sowie einer eiweißartigen homogenen Masse bestehende Agglutinate (s.Abb.2).

Gleichsinnig verhielt sich die Prüfung auf Retraktionsfähigkeit. Nahezu konstante Werte über den Untersuchungszeitraum von 4 Tagen wies ACD-Blut in silikoniertem Glas ① auf. Unterschiede zum Spender-O-Wert waren mit den angegebenen statistischen Methoden nicht aufzudecken. Dagegen nahm die Retraktionsfähigkeit - desselben Blutes ! - in Plastikmaterial von Tag zu Tag deutlich $^{++}$ bis sehr deutlich $^{+++}$ meßbar ab. Überdies machte sich bei den Kunststoffkonserven ein Phänomen bemerkbar, das auch andere Untersuchungen beeinflußte: die teilweise erhebliche Streuung der Einzelwerte im Blut, das darin konserviert worden war (s.Abb.3).

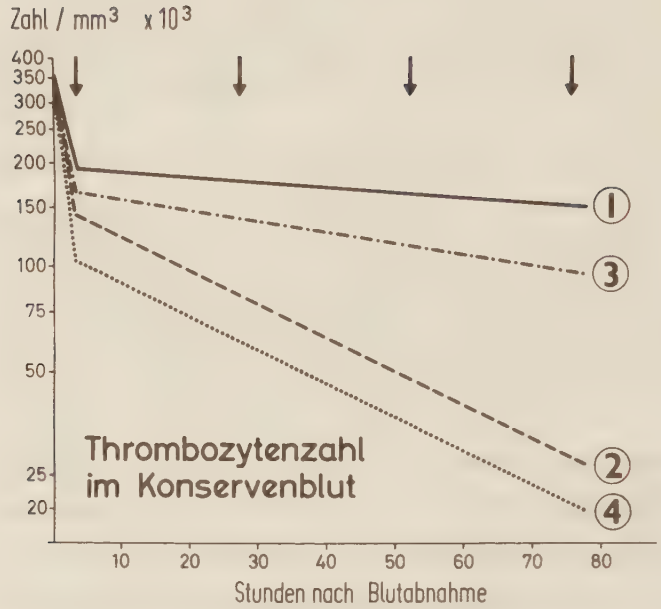


Abb.1: Thrombozytenzahl im Konservenblut in Abhängigkeit von Aufbewahrungszeit, Konservenmaterial, Stabilisator
① ACD-Blut in silikoniertem Glas
② Heparinblut in silikoniertem Glas
③ ACD-Blut in Plastik
④ Heparin-Blut in Plastik

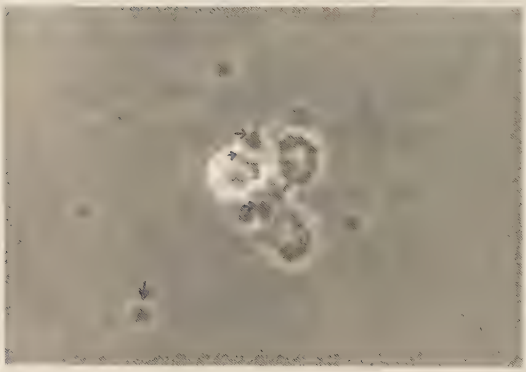


Abb.2:
Agglutinat im 3o Min. alten Heparinblut in Plastik. Phasenkontrast. Abbildungs-Vergrößerung 77o : 1
Plättchenverformung mit Pseudopodienbildung. ↓
Agglutinat mit Plättchen →

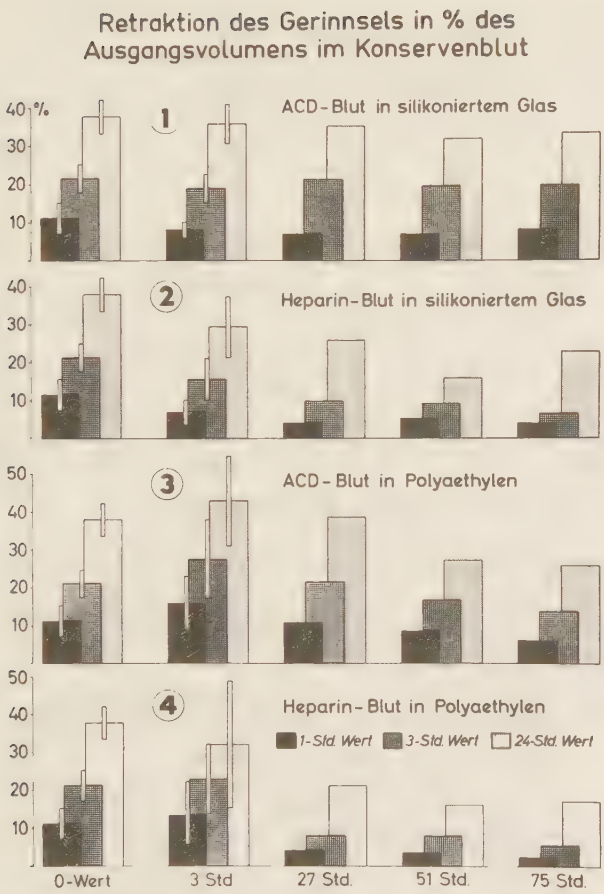


Abb.3: Retraktion des PRP-Gerinnsels (377) in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator. Mittelwerte aus 8 Einzelversuchen und Vertrauensintervall $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} \cdot t_{0,05}$

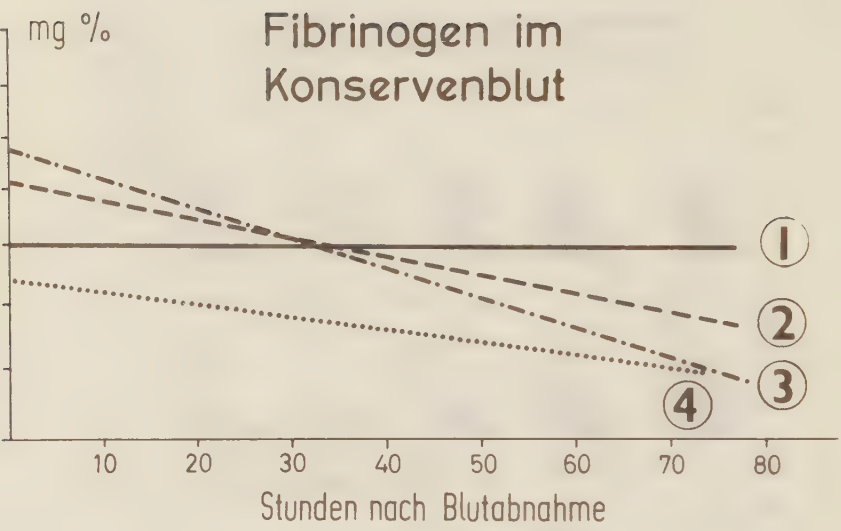


Abb.4: Fibrinogen im Konservenblut in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator.

(1) ACD-Blut in silikoniertem Glas
(2) Heparin-Blut in silikoniertem Glas
(3) ACD-Blut in Plastik
(4) Heparin-Blut in Plastik

Der Fibrinogenspiegel blieb im Silikonglas-ACD-Blut über 4 Tage konstant, dagegen fiel er im Plastik-ACD-Blut stärker^{+} als im Glas-Heparinblut ab. Unterschiede zwischen Heparinblut im Glas und Plastik waren hinsichtlich der Fibrinogenstabilität nicht zu sichern. Bezogen auf den Ausgangsgehalt lag der Wert im 3 Stunden alten Heparin-Plastik-Blut um ø0 lo %

niedriger^{+} (s.Abb.4)

Die Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), V und VII behielten im ACD-Blut ihre gehörige Aktivität, Plastikmaterial^{++} schien für die Erhaltung dieser Faktoren günstigere Voraussetzungen zu bieten (s.Tab.1)

Faktor	ACD-Blut in Silikonglas				ACD-Blut in Plastik				Heparin-Blut in Plastik				Heparin-Blut in Silikonglas			
	Stunden nach Blutentnahme															
	3	27	51	75	3	27	51	75	3	27	51	75	3	27	51	75
II	97	98	100	100	100	100	100	100	92	80	82	50	98	85	68	55
V	77	73	80	37	100	100	100	70	93	75	60	24	100	100	90	20
VII	99	100	98	75	100	100	100	100	100	90	72	10	100	100	60	26

Aktivität der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), V und VII im Konservenblut in % der Normalwerte

Tab.1

Im Heparin-Plastik-Blut (4) wies der Faktor V einen stetigen Aktivitätsverlust^{+++} auf, der im Silikon-

glas (2) weniger deutlich zum Ausdruck kam.

Der Thrombinbildungstest nach v.KAULLA (197-199) mußte für die Untersuchungen im Konservenblut geringfügig modifiziert werden. Das Prinzip dieses Tests gibt die Abb.5 wider:

Gibt man in bestimmten Zeitabständen nach der Rekalzifizierung von PRP aus diesem Ansatz je o,1 ml in eine 1 %ige Fibrinogenlösung, so ist die in der Fibrinogenlösung ermittelte Gerinnungszeit t_F ein direktes Maß für die im Plasmaansatz gebildete Menge Thrombin. Bei experimentellen Vorversuchen konnte eine Beziehung zwischen der Gerinnungszeit t_F und der Masse m gebildeter NIH-E. Thrombin gefunden werden, die sich als Wurzelfunktion nach der Nährungsgleichung

$$m \approx 39 \cdot \sqrt[3]{\frac{1}{t_F^5}}$$ darstellen ließ.

Neben der absoluten Menge des im Testplasma gebildeten Thrombins ließ sich außerdem die Schnelligkeit der Thrombinbildung, besonders im Anfangsteil der Kurve, d.h. die durchschnittliche Bildungsgeschwindigkeit, feststellen. Sie errechnete sich als $v = \frac{\Delta m}{\Delta t_i}$.
Den Kurvenverlauf eines Thrombin-Bildungstestes im Normalblut zeigt Abb.6.

Thrombin-Bildungstest (nach v. Kaulla)

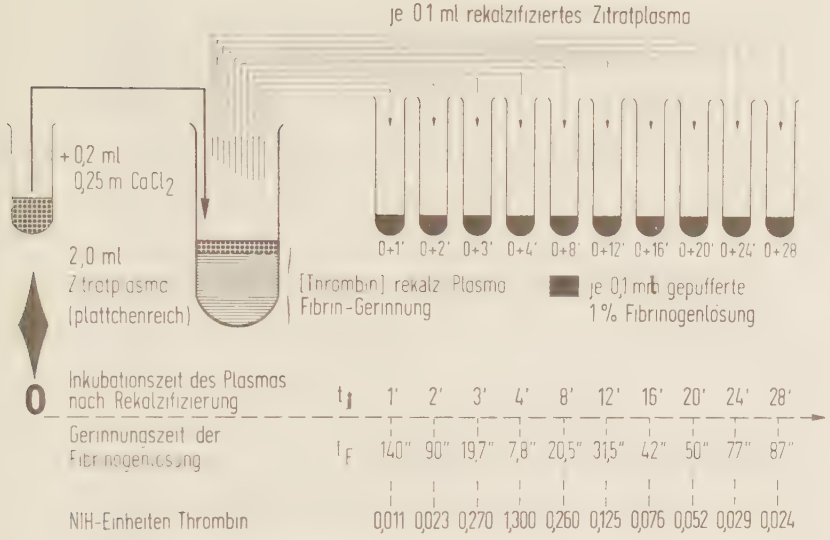


Abb.5: Prinzip des modifizierten Thrombin-Bildungs-Tests nach v.KAULLA

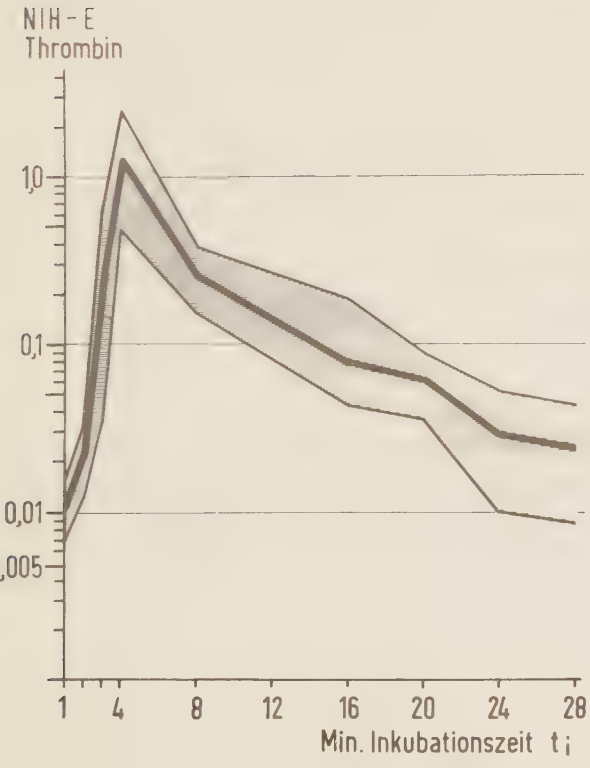


Abb.6:
Modifizierter Thrombin-Bildungs-Test.
Verlauf der Kurve bei "Normal"-ACD-Blut

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 5o Versuchen

$\bar{x} \pm 2s$

ACD-Blut und Heparinblut wiesen in Plastik und silikoniertem Glas erhebliche, voneinander differierende Veränderungen auf. Bereits 3 Stunden nach der Blutentnahme schien im Plastikmaterial ③ eine - mindestens latente - Thrombinaktivierung vonstatten zu gehen, was zu einer deutlichen Übergerinnbarkeit, verglichen mit dem Spenderausgangswert, führte. Dies drückte sich - jeweils zwischen der 2. und 3. Inkubationsminute - in erhöhter Bildungsgeschwindigkeit von o,86 E pro min.gegenüber o,26 E./ min. im Normalblut und o,42 E./min. desselben Blutes in silikoniertem Glas ebenso aus wie in der absolut gebildeten Thrombinmenge von 1,8 E. nach 4 Min. gegenüber 1,25 E. im Normalblut oder o,7 E. bei Aufbewahrung in Silikonglas ①. Heparinblut erreichte zwar in Plastik ④ seine maximale Thrombinbildung erst nach 8 min. mit einem Wert von o,35 E.; dagegen wurde die maximale Thrombinmenge von o,o8 E. in Silikonglas ② mit weniger als der halben Bildungsgeschwindigkeit erreicht wie im Plastiktransfusor ④. Sämtliche Werte ließen sich mit Sicherheit $^{++}$ bzw. $^{+++}$ statistisch belegen (s.Abb.7).

Die Verlaufsbeobachtung über mehrere Tage zeigte, daß die Hyperkoagulabilität des ACD-Blutes in Plastik ⑤ konstant blieb. Am 2. Tag stellte sich - wahrschein-

lich im Zusammenhang mit der Aktivitätszunahme des Thrombininhibitors^{+++} - eine von der Norm abweichende Kurvenform mit hohem Plateau dar. Maximale Thrombinbildung am 3. Tag war gleichzeitig mit einer überzufälligen^{+++} Erhöhung des Thrombininhibitors und einem relativen Minimum an Antithrombin III zu beobachten (s.Abb.8). Analoge Veränderungen waren im ACD-Blut in Silikonglas (1) nicht reproduzierbar.

Heparinblut in silikoniertem Glas (2) wies noch 51 Stunden nach der Blutentnahme die Fähigkeit zur normalen Thrombinbildung auf. Dagegen wirkte sich die Funktionsbeeinträchtigung der Thrombozyten im Plastikmaterial (4) so aus, daß die (Reagenzglas-) Gerinnbarkeit bereits 3 Stunden nach Blutabnahme den Maximalwert erreichte, während sich in den folgenden Tagen graphisch eine Kurvenform im Sinne einer "erworbenen Thrombopathie" ausbildete.

Wegen der Interferenz mit Heparin waren Vergleiche zwischen Thrombinbildung einerseits und Thrombininhibitor-bzw. Antithrombin III-Gehalt im Heparinblut kaum möglich; jedenfalls ließen sich bei erheblicher Streuung der Einzelwerte keine Korrelationen finden. Es fand sich immerhin auch keine $^{+++}$(negative) Korrelation zwischen hoher Thrombininhibitoraktivität im

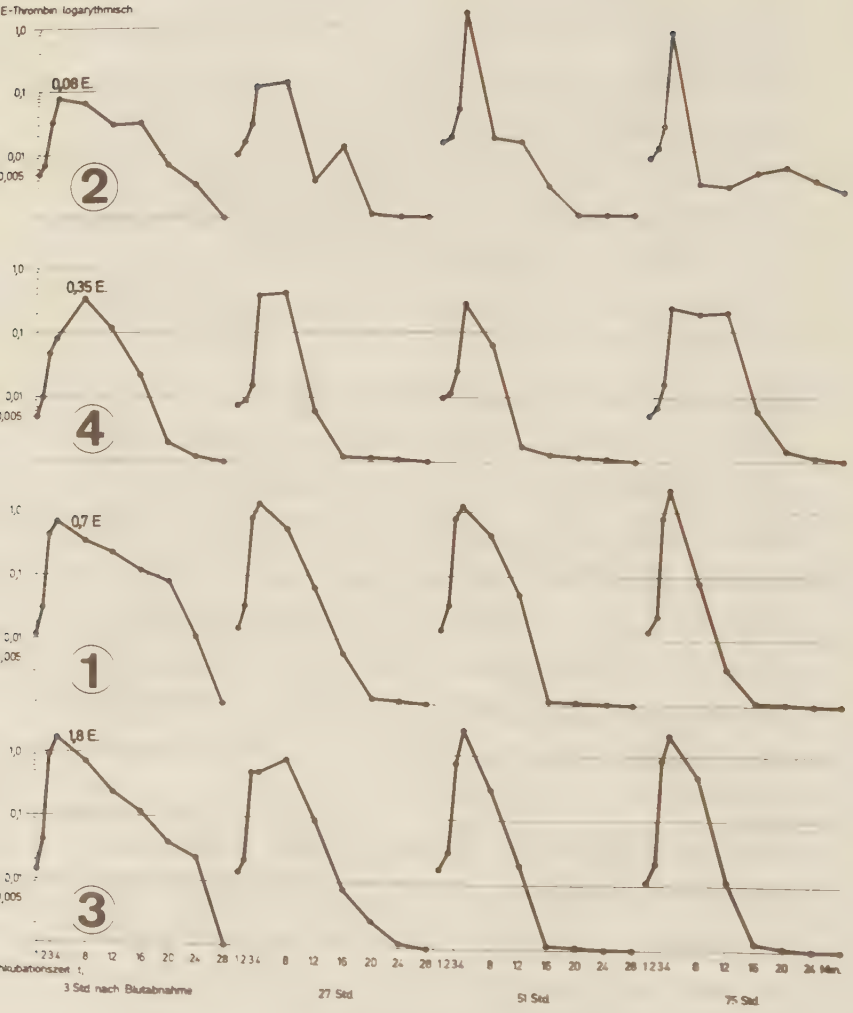


Abb.7: Thrombin-Bildung desselben Blutes in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator:

(1) ACD-Blut in silikoniertem Glas
(2) Heparin-Blut in silikoniertem Glas
(3) ACD-Blut in Plastik
(4) Heparin-Blut in Plastik

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 8 Untersuchungen

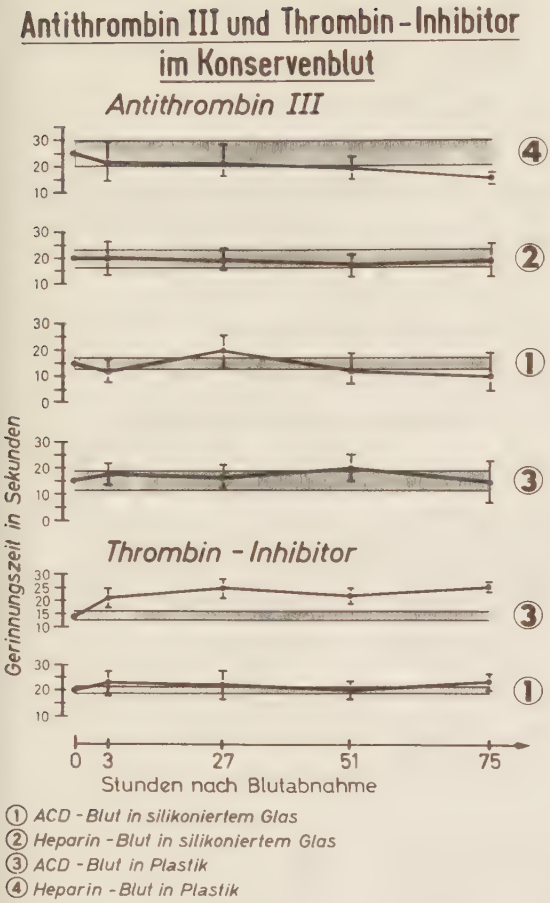


Abb.8:
Antirhombin-III- und Thrombin-Inhibitor-Aktivität im Konservenblut in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator.

$\bar{x} \pm 2s$ aus jeweils $n = 8$ Untersuchungen

Schraffiert sind die "Normalwerte"

Heparinblut und dem Aktivitätsverlust an Heparin in den Tagen nach der Blutabnahme: 3 Stunden nach der Blutabnahme ließen sich nur im silikonierten Glas ② noch die ursprünglich zur Gerinnungshemmung eingebrachten 5 E. Heparin/ml Blut nachweisen. Im Plastik-

material ④ bestand zu diesem Zeitpunkt noch eine durchschnittliche Aktivität entsprechend 4,3IE/ml^{++}. Im Verlauf der nächsten 3 Tage sank diese bis zu einem Minimum von 3,9 E/ml ab. Die fibrinolytische Gesamtaktivität im Konservenblut (als Summe der Wirkungen von fördernden und hemmenden Faktoren) stieg bereits kurz nach der Blutabnahme konstant^{+++} an und erfuhr im Verlauf der 4-tägigen Beobachtungszeit eine Zunahme auf das lo-fache des Ausgangswertes^{+++}. (s.Abb.9). Eine Unterbrechung dieses "Trend nach oben" ließ sich lediglich am Tage nach der Blutspende im ACD-Silikonglas-Blut ① erkennen.

Besonders auffällig war die Zunahme der Plasminaktivität 3 Stunden nach der Blutabnahme im ACD-Plastik-Blut ③$^{+++}$ sowie im Heparin-Plastik-Blut ④$^{+}$. Bei ① und ② lagen die Unterschiede noch im Zufallsbereich. Ebenso ließ sich die Steigerung der Proaktivator-Aktivität im Heparin-Plastik-Blut ④$^{+++}$ und der Aktivatoraktivität im ACD-Blut ③$^{+}$ sowie im Heparin-Plastik-Blut ④$^{++}$ sichern (s.Abb.lo). Das Anwachsen des fibrinolytischen Potentials bis zur 75. Stunde trotz Normalisierung des Plasminspiegels in der 51. Stunde ließ sich nur indirekt durch Verbrauch oder Mangel an endogenem Plasmin-Inhibitor erklären.

Im Rahmen der elektrophoretischen Untersuchungen er-

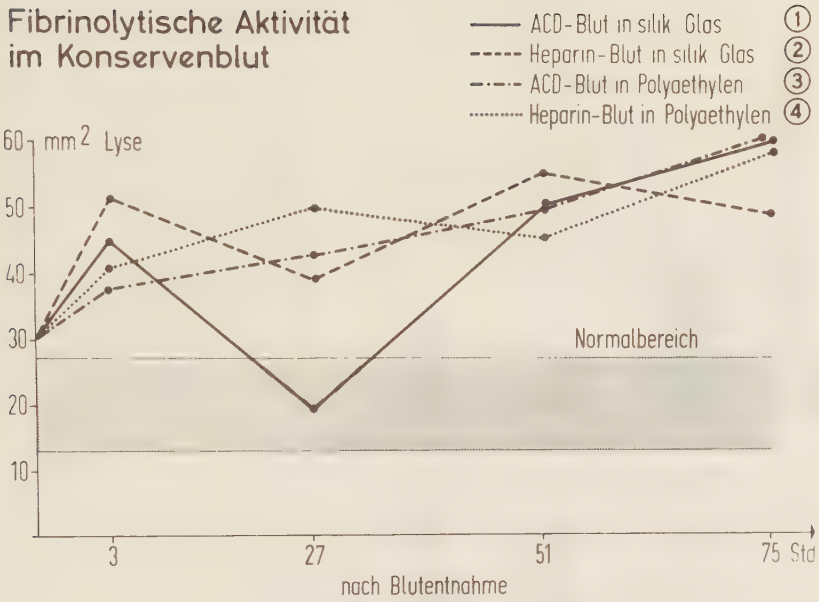


Abb.9: Das Verhalten der fibrinolytischen Aktivität im Konservenblut in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator.

Mittelwerte $\bar{x}$ von n = 8 Untersuchungen mit jeweils 3 Einzelbestimmungen

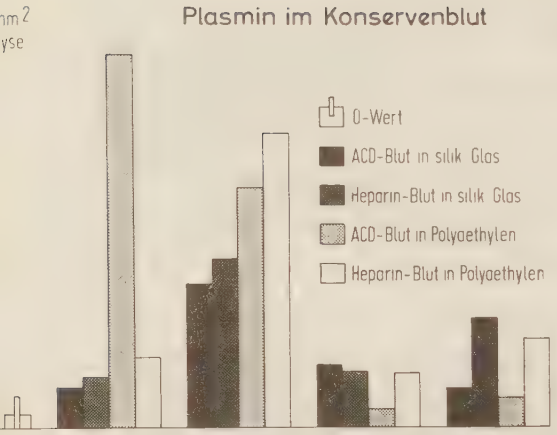
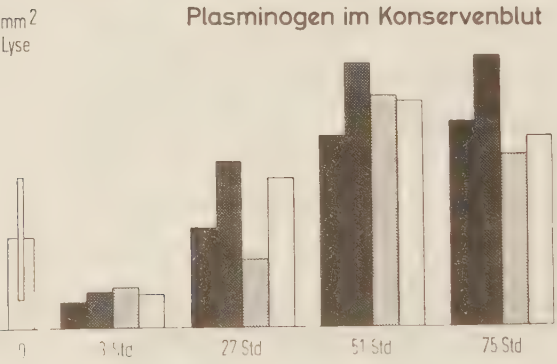


Abb.lo:
Das Verhalten von Plasmin und Plasminogen in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 8 Untersuchungen mit jeweils 3 Einzelbestimmungen



gab sich im Heparinblut regelmässig eine relative und absolute Zunahme der ß -Globuline $^{+++}$. Unterschiede im Konservenmaterial bestanden nicht (s.Abb.11)

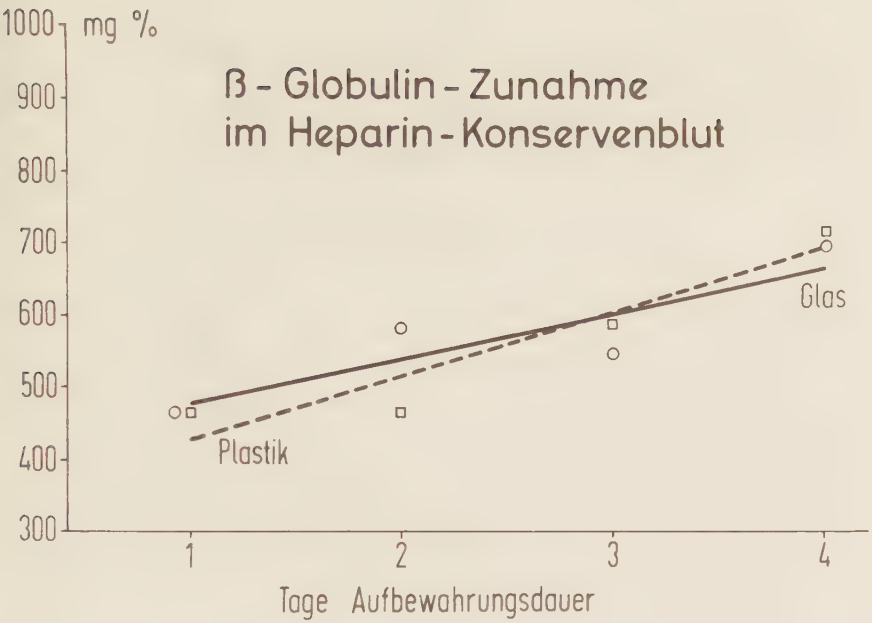


Abb.11: Verhalten der ß-Globuline im Heparin-Konservenblut in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial.

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 8 Untersuchungsreihen und Regressionsgeraden für

- ▫ ② Heparin-Blut in silikoniertem Glas
- ◦ ④ Heparin-Blut in Plastik

Bei der Überprüfung des freien Plasmahaemoglobins war die Überlegenheit des silikonierten Glases als Blutkonservenmaterial gegenüber dem Polyaethylen einwandfrei $^{+++}$ reproduzierbar. (s.Abb.12)

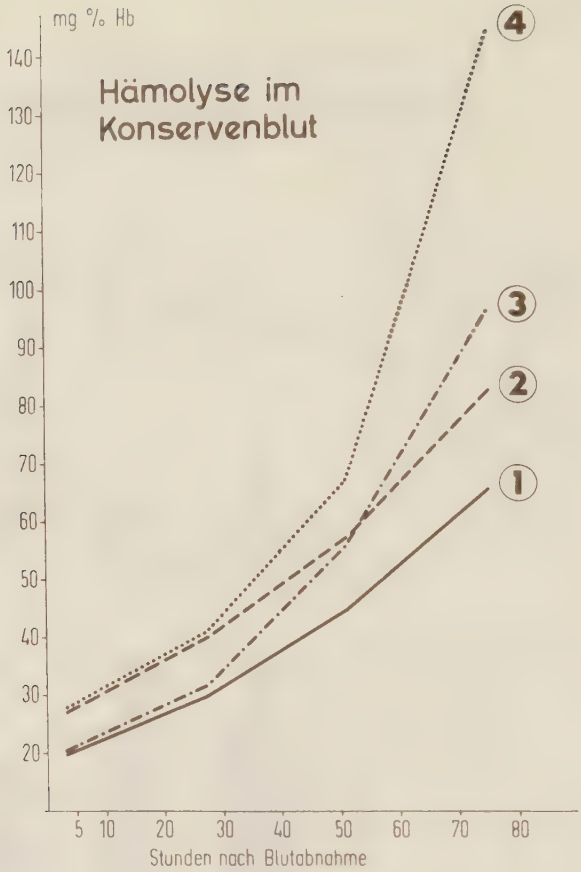


Abb.12: Zunahme des freien Plasma-Haemoglobins im Konservenblut in Abhängigkeit von Aufbewahrungsdauer, Konservenmaterial, Stabilisator.

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 8 Untersuchungsreihen.

(1) ACD-Blut in silikoniertem Glas
(2) Heparin-Blut in silikoniertem Glas
(3) ACD.Blut in Plastik
(4) Heparin-Blut in Plastik

III. Einfluß der Perfusion von Vollblut unter optimalen Bedingungen auf zelluläre und plasmatische Blutbestandteile.

1. Allgemeines zum Untersuchungsgang

Nachdem sich gezeigt hatte, daß schon innerhalb der kurzen Zeitspanne zwischen Blutspende und Füllung der Herz-Lungen-Maschine in der Blutkonserve eine (latente) Thrombinbildung einsetzt, wobei die silikonierte Glasflasche gegenüber dem Kunststoff "Polyaethylen mit Weichmacher" Vorzüge aufzuweisen schien, wurde in einer nächsten Versuchsreihe der Einfluß des Maschinentraumas auf das Blut überprüft.

Alle k l i n i s c h e n Untersuchungen zu diesem Thema erfassen zusätzlich Veränderungen bzw. Reaktionen des herzkranken Patienten, Narkoseeinflüsse (145) und Wirkungen des Operationstraumas per se; (15o, 177, 196); daraus resultiert meist ein Kaleidoskop von Befunden, die sich teilweise einander widersprechen. Sie erlauben selten eine klare Deutung. Tierversuche am Hund sind mit den gleichen Schwierigkeiten verbunden.

Auch eignet sich der Hund zur Klärung gerinnungsphysiologischer Fragen wegen der Vulnerabilität seiner geformten Blutbestandteile und der Übergerinnbarkeit des Plasmas nicht; so können gerinnungsanalytische Befunde selten auf die menschliche Pathophysiologie übertragen werden (195). Diese Gründe waren für die Wahl der in-vitro-Versuchsanordnung maßgebend (233).

Bei 8 Experimenten wurden jeweils einem Spender 5oo ml Blut nach Schwerkraftprinzip in eine silikonierte Glasflasche entnommen. Die Dauer der Blutabnahme betrug 9 - lo Minuten. Um während dieser Zeit die Gerinnung des Blutes auf dem Wege von der Spendervene in die Flasche zu verhindern, erfolgte die Mischung des Blutes mit dem Stabilisator bereits im Abnahmeschlauch. Dazu erhielten wir von der Fa. B. Braun,Melsungen, nach unseren Angaben ein Überleitungsgerät X 141 mit 2-Weg-Flügelkanüle nach OLUFSON und 2 Ansatzschläuchen gefertigt. Wie die Abb.13 zeigt, konnte mit Hilfe des Dauerinfusionsapparates "Unita 1" der Fa.B.Braun,Melsungen, der Stabilisator zugeführt werden. Der Injektionsdruck war so niedrig, daß ein Rückfluß des Stabilisators in die gestaute Spendervene unterblieb. Das lästige und nicht ungefährliche Schütteln der Blutkonserve wäh-

rend der Blutabnahme konnte vermieden werden, da das Spenderblut frühzeitig und gleichmäßig Kontakt mit dem Stabilisator bekam. Dieser bestand aus der oben unter II/1 beschriebenen Heparin-Glukose-Albumin-Mischung unter Zusatz von 5o KIE Trasylol/ml Blut = 25 ooo KIE je Konserve. Als "Herz-Lungen-Maschine"diente die "Travenol-Roller-Type-Blood-Pump UA 14" mit einer Okklusiv-Doppel-Rollenpumpe und dem Bubble-Oxygenator-Topf mit silikonierten Kunststoffschwämmchen der Fa.Ullrich, Ulm. Die Schlauchverbindung (2 m Latex-Schlauch, 1/4 "I.D. x 1/16" Wandstärke) wurde durch ein Wasserbad von 37° C geleitet. Die Oxygenierung erfolgte mit einem Flow von 2 l/min.

Der Zeitraum zwischen Blutspende und Füllung des Systems (= Vorbereitung der Maschine) betrug durchschnittlich 45 Min., danach wurde mit dem "Leerlauf" der Maschine über 12o Volumenpassagen (23o) [1] begonnen.

12o Volumenpassagen in diesem System entsprachen also einer Perfusionsdauer von 2 Stunden 12 Min. und einem Perfusionsvolumen von 5 l/min. bei einem 8o kg schweren, 18o cm großen Mann, mit einer Körperoberfläche von 2 m^2, sofern die HLM mit der Hälfte des Patientenblutes an Fremdblut gefüllt ist. Die Ver-

1) Zahl der Passagen = Perfusionsvolumen in ml/min x Zeit in min.: Füllvolumen

suchsanordnung dürfte also repräsentative Vergleichwerte liefern.

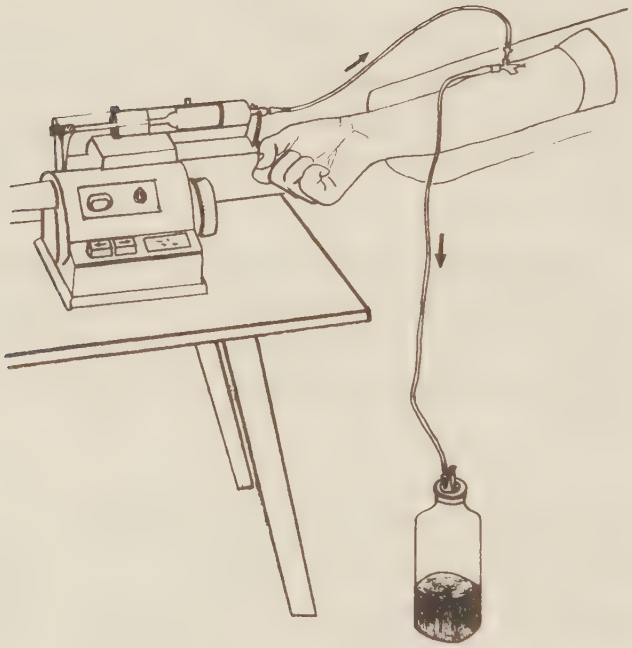


Abb.13: Schematische Darstellung, wie der Stabilisator bereits im Abnahmegerät dem Spenderblut zugeleitet werden kann. Der Stabilisator wird mit dem Dauerinfusions-Apparat Unita 1 (Braun, Melsungen) über eine OLUFSON-Kanüle mit dem Spenderblut gemischt.

2. Ergebnisse:

Während der Vorbereitungszeit blieb die Zahl der Thrombozyten im Normbereich; die Mittelwerte von 219 000/mm^3 als Spenderausgangswert und 213 000/mm^3 konnten als fast identisch angesehen werden. Dagegen traumatisierte die Maschine die Blutplättchen derart, daß ihre Zahl exponentiell abnahm (s.Abb.14). Der Durchschnittswert nach 6o Volumenpassagen von 74 000/mm^3 lag weit^{+++} außerhalb der 2-s-Grenze (t = 6,82), ebenso wie der Wert von 47 700/mm^3 am Ende der 12o Volumenpassagen. Sofern lediglich die Veränderung der Thrombocytenzahl in Abhängigkeit von der Zeit der Blutabnahme angesehen wurde, ergab sich eine logarythmisch transformierte Regressionsgrade mit der Formel log Y = 2,09 - 0,0063• x. Hieraus errechnete sich (theoretisch) eine Halbwert-Überlebenszeit der Thrombozyten von 47,6 Min.

Gleichartig verhielt sich die Retraktionsfähigkeit. Bis zum Beginn des Maschinenlaufs erlitt diese keine Einbuße, der 24-Stunden-Wert mit 51 %/$\overline{\text{lag}}$ noch höher als der durchschnittliche Ausgangswert von 38 % im Heparinblut ohne Trasylolzusatz ②. Unter dem Einfluß des HLM-Traumas verminderte sich die Retraktionsfähigkeit um die Hälfte $^{+++}$ (s.Abb.15)

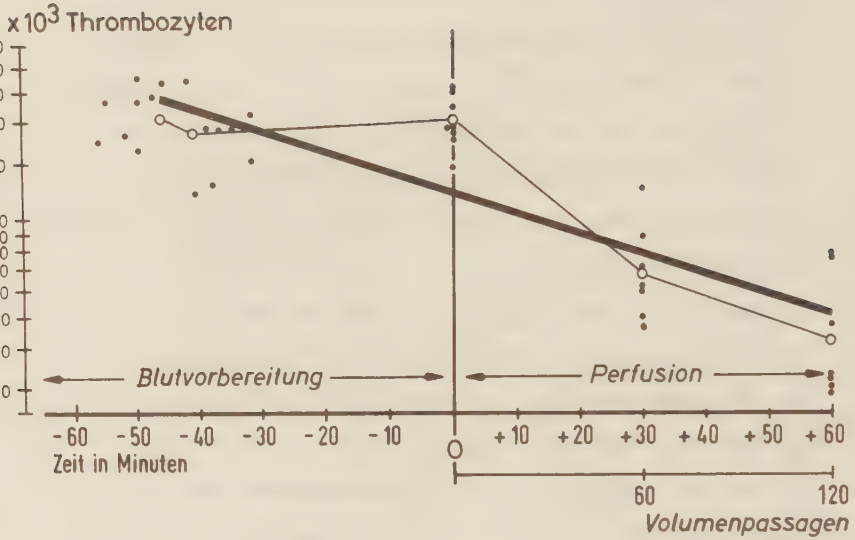


Abb.14: Thrombozyten-Zahl im Heparin-Trasylol$^{(R)}$-Vollblut von der Blutspende bis zum Ende von 12o Volumenpassagen.

∴ Einzelwerte

o——o Mittelwertkurve aus n = 8 Versuchen. Die ersten beiden Kreise links entsprechen dem Spenderausgangswert bzw. dem Wert in der Silikonglas-Konserve.

——— Regressiongerade log Y = 2.09 - 0,0063x

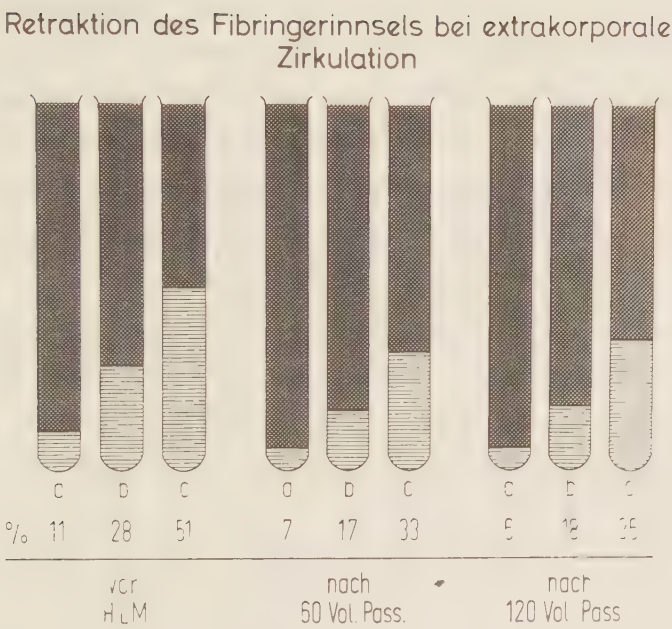


Abb.15: Gerinnsel-Retraktion im PRP (377) aus Heparin-Trasylol^{R} - Vollblut unter dem Einfluß des HLM-Traumas.

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 8 Versuchen
a: Retraktionswert 1 Std. nach Gerinnung,
b: Retraktionswert 3 Std. nach Gerinnung,
c: Retraktionswert 24 Std. nach Gerinnung

Damit ließ sich nachweisen:
Blut, das unter optimalen Bedingungen (Zugabe des Stabilisators bereits in den Abnahmeschlauch, kurze Vorbereitungszeit, Aufbewahrung in silikoniertem Glas) konserviert wurde, behielt seine thrombozytäre Aktivität bis zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine. Das darauf folgende Maschinentrauma wirkte sich aber auf das Vollblut so aus, daß nach etwas über 3/4 Stunden nurmehr die Hälfte funktionstüchtiger Plättchen in diesem Blut nachweisbar war. Dementsprechend fanden sich vermehrt Plättchentrümmer und -Agglutinate.

Während dieser Zeit nahm die (latente) Thrombinaktivierung zu (s.Abb.16): In seiner Eigenschaft als Antithrombin drosselte Heparin allein lediglich die maximale Thrombinaktivität bei einem Niveau, das etwa einem Zehntel der Norm entsprach, während sie sich mit Trasylol als hypothetisches Antithromboplastin synergistisch potenziert bremsen ließ: So wurde erst nach 16 minütiger Inkubationszeit der Maximalwert bei stark verzögerter Bildungsgeschwindigkeit erreicht (normal bei 4 Min.). Unter dem Einfluß destruierter Plättchen während der Perfusion nahm die Thrombinbildung sowohl hinsichtlich der Menge als auch Geschwindigkeit zu. Am Ende der 12o Volumenpassagen resultierte eine fast normale Kurve, obgleich zu diesem Zeitpunkt noch eine Heparinaktivität von 4,25 E/ml Blut messbar vorhanden war.

Abb.16:
Thrombin-Bildung im Heparin-Trasylol(R)-Vollblut, das in silikoniertem Glas konserviert wird, unter dem Einfluß der Perfusion über 120 Volumenpassagen. Die erste und zweite Kurve von links als Vergleichswerte

Der Fibrinogenverlust bis zum Ende der 12o Volumenpassagen betrug 27 % ++. (s.Abb.17). Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II und VII blieb im Normbereich, der Faktor V ging nach 6o Volumenpassagen auf 6o % ++, am Ende des Versuchs auf 5o % der Norm +++ zurück. Die Thrombin-Gerinnungszeit stieg von 22,45" am Beginn des Versuchs auf 27,9" +++ nach 6o Volumenpassagen und 37,75" +++ am Ende des Versuches an. Der Thrombininhibitor erfuhr damit eine Zunahme um 38 bzw. 57 %. Demgegenüber sank der Antithrombin-III-Spiegel nach 6o Volumenpassagen auf 72 % ++ und nach 12o Volumenpassagen auf 68 % +++ der Norm ab (s.Abb.17).

Unter den beschriebenen Optimalbedingungen blieb die fibrinolytische Aktivität des Plasmas während der Versuchsdauer im Normbereich (s.Abb.18).Auch die Zunahme des Plasminogen-und Plasmin-Gehaltes während der Blutvorbereitung lag noch im Zufallsbereich. Trotz Anstieg der einzelnen Komponenten wurde kein Einfluß auf die Resultierende "fibrinolytisches Potential" bemerkbar.

Eine geringe Steigerung der Beta-Globuline ließ sich mit den statistischen Methoden nicht über den Zufallsbereich hinaus sichern. Unter dem Einfluß des Maschinentraumas stieg die Menge des freien Haemoglobins im Plasma als Ausdruck der Erythrozytendestruktion an.

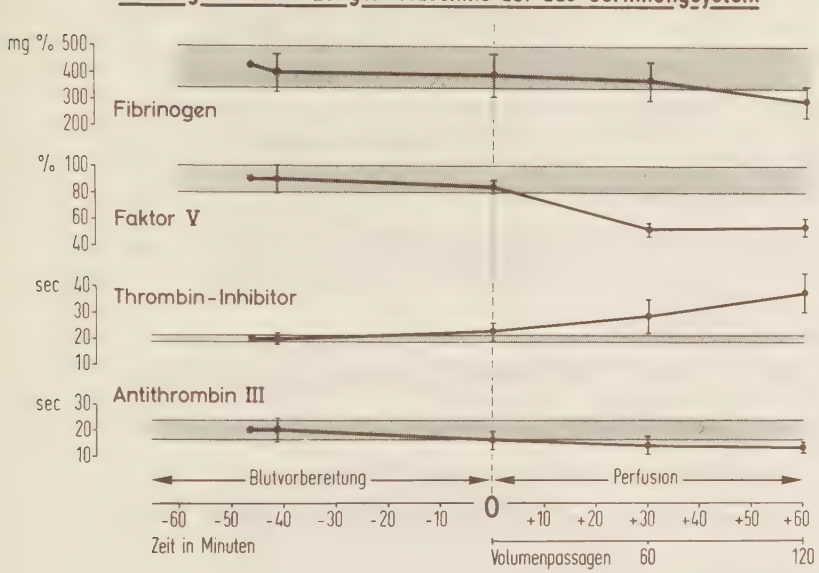


Abb.17: Veränderungen von Fibrinogen, Faktor V, Thrombin-Inhibitor und Antithrombin III im Heparin-Trasylol(R)-Vollblut.
$\bar{x} \pm 2s$ bei $n = 8$ Versuchen. Schraffierte Fläche = Normalwert

Die einzelnen Werte von links nach rechts stellen dar:

1. Spenderwert
2. Wert im Konservenblut (silikoniertes Glas) nach der Blutabnahme
3. Wert nach Füllung der HLM
4. Wert nach 6o Volumenpassagen
5. Wert nach 12o Volumenpassagen

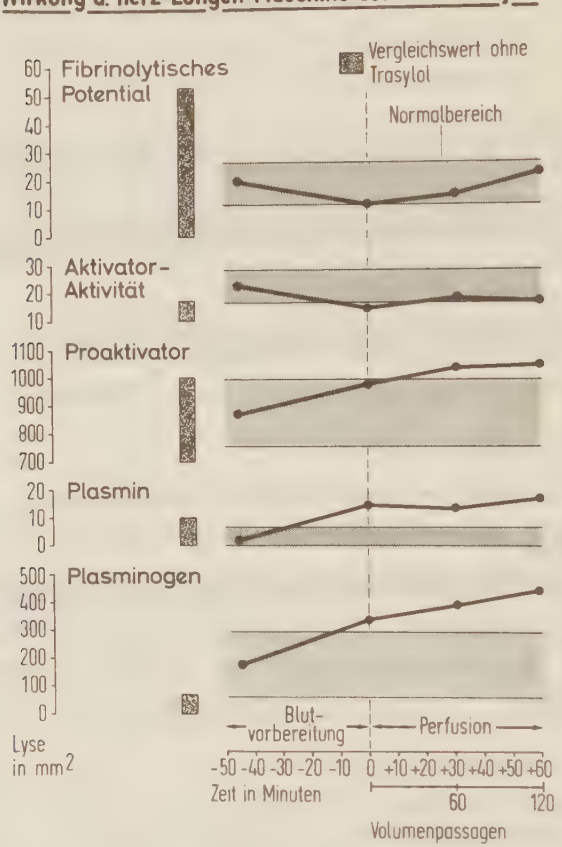


Abb.18: Fibrinolyse im Heparin-Trasylol(R)-Vollblut von der Blutspende bis zum Ende von 12o Volumenpassagen.

Mittelwerte $\bar{x}$ von n = 8 Versuchen mit jeweils 3 Einzelbestimmungen. Schraffiert ist der Normbereich $\bar{x} \pm 2s$

Die einzelnen Punkte von links nach rechts bedeuten:

1. Wert in der Konserve (silikoniertes Glas) nach der Blutspende
2. nach Füllung der HLM
3. nach 6o Volumenpassagen
4. nach 12o Volumenpassagen

Der sog. Haemolyse-Index (23o)

$$= \frac{\text{End-Haemoglobin - Anfangshaemoglobin im Plasma}}{\text{Zahl der Volumenpassagen}}$$

d.h. Zunahme der Haemolyse in mg % Haemoglobin je Passage, betrug 1,66.

Der Serum-Kalium-Wert stieg im Verlauf der 12o Volumenpassagen von durchschnittlich 2,95 mval/l über 4,2 mval/l nach 6o Volumenpassagen bis auf 5,32 mval/l am Ende des Versuches an; er erfuhr damit eine Steigerung um 87 % gegenüber dem Ausgangswert $^{+++}$.

IV. Einfluß der Perfusion bei "Blutverdünnung" auf zelluläre und plasmatische Blutbestandteile.

1. Allgemeines zum Untersuchungsgang.

In einer weiteren Reihe mit 13 Versuchen wurde der Einfluß der sog. "Eigenblutverdünnung" in Verbindung mit dem Trauma der Herz-Lungen-Maschine untersucht. Das Blut jeweils vom gleichen Spender wurde nach der üblichen Blutbankmethode (d.H. Schwerkraftprinzip, Heparin-Glukose-Albumin-Stabilisator, kein Trasylol-Zusatz) in "Plastiktransfusoren" entnommen. Anschließend erfolgte in der Konserve die Verdünnung mit

a) 5 % Glukose in Wasser
b) Haemaccel(R) oder
c) einem für unsere Zwecke speziell präparierten Neo-Subsidal(R) "HLM" der Fa. Pfrimmer & Co., Erlangen, (im folgenden als "neutrales Neo-Subsidal" bezeichnet).

Bei Verwendung des im Handel erhältlichen Neo-Subsidal(R), einem 4 %igen Dextranderivat mit einem mittleren Molekulargewicht von 4o 000, nahmen - offenbar unter dem Einfluß des p_{H2o^oC} von 5,95 - sowohl Haemolyse als auch Thrombinbildung sowie die Hyperkaliaemie im Verlauf der Perfusionsversuche so zu, daß dieses niedermolekuläre Dextran für die Methode der Blutverdünnung nicht geeignet erschien. Die Herstellerfirma hat uns daraufhin in dankenswerter Weise ein Präparat angefertigt, das bei einem p_H von 7,2 den physiologischen Verhältnissen wesentlich näher kommt.

Der Heparingehalt des 1 : 4 verdünnten Blutes (1 Teil Verdünnungsflüssigkeit + 3 Teile Blut) betrug 5 E/ml. Die Versuche erstreckten sich jeweils über eine Perfusion von 12o Volumenpassagen.

2. Ergebnisse

Im Gegensatz zur Blutabnahme in silikonierten Glasflaschen mit Trasylolzusatz (Versuchsbedingung III)

stellte sich unter der "Blutverdünnung" ein lediglich zeitabhängiger exponentieller Thrombozytenverlust dar. Das Maschinentrauma bildete keine weitere Schädigung (s.Abb.19). Wie sich aus den Mittelwertkurven ableiten ließ, war es im Plastikmaterial nicht möglich, die Plättchendestruktion wenigstens bis zum Perfusionsbeginn aufzuhalten $^{++}$. Die aus den Regressionsgeraden (theoretisch) zu errechnenden Halbwert-Überlebenszeiten betrugen für die Thrombozyten bei Verdünnung mit Haemaccel$^{(R)}$ 1o3 Min. $^{++}$, Glukose 67 $^{++}$ und neutralem Neo-Subsidal 54 Min. $^{++}$. (Die Formel der Regressionsgeraden für neutrales Neo-Subsidal lautete: log Y = 2,o6 - o,oo56·x). Im umgekehrten Verhältnis traten vermehrt Plättchen-Aggregate auf $^{++}$.

Als Analogon dazu nahm die Fähigkeit zur Gerinnselretraktion ab, was sich bei den Veränderungen der 1- und 3-Stunden-Werte besonders deutlich $^{++}$ abzeichnete (s.Abb.2o). Auch hier erwies sich die Haemodilution mit dem Gelatine-Präparat Haemaccel$^{(R)}$ günstiger $^{+}$ als mit Glukose oder dem Dextranderivat.

Auf die Thrombinbildung übte die Blutverdünnung einen deutlich $^{+++}$ hemmenden Einfluß aus (s.Abb.21). Auch nach 12o Volumenpassagen lagen die Werte unter dem Normbereich.

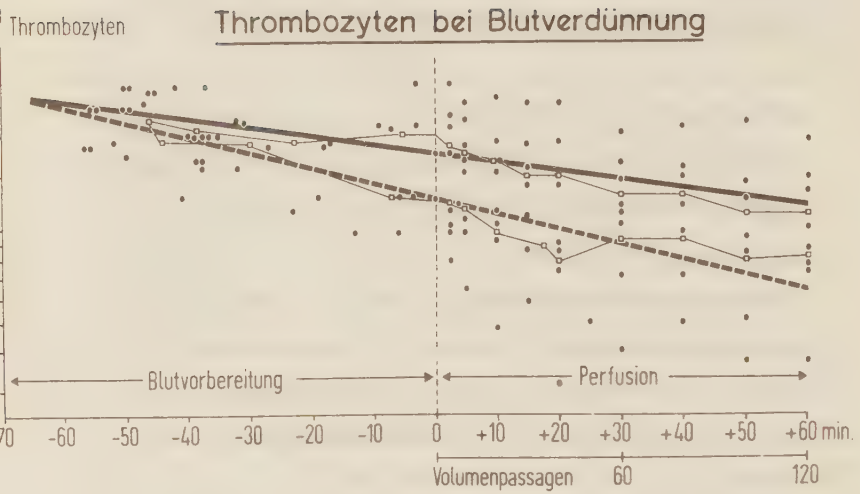


Abb.19: Exponentieller Abfall der Thrombozyten-Zahl im Heparin-Blut, das in Plastik (4) konserviert wird, in Abhängigkeit von der Zeit und der Verdünnungsmethode.

∴ Einzelwerte aus n = 2 mal 4 Untersuchungen

o——o Mittelwertkurven. Die einzelnen Werte von links nach rechts bedeuten:

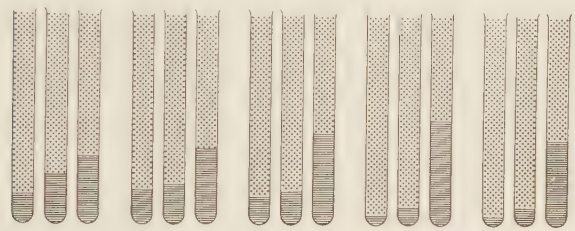
1. Spenderausgangswert
2. Wert im Konservenblut
3. Wert im 1 : 4 verdünnten Blut
4. nach Füllung der HLM
5.-13. nach 5, 1o, 2o, 3o, 4o, 6o, 8o, 1oo bzw. 12o Volumenpassagen

Regressionsgerade log Y = 2.219 - o,oo29·x für Haemaccel(R) als Verdünnungsmittel

Regressionsgerade log Y = 2.o83 - o,oo45·x für 5 %ige Glukose als Verdünnungsmittel

Gerinnsel-Retraktion bei Blutverdünnung

5% Glukose als Verdünnung 1:4



Haemaccel als Verdünnung 1:4

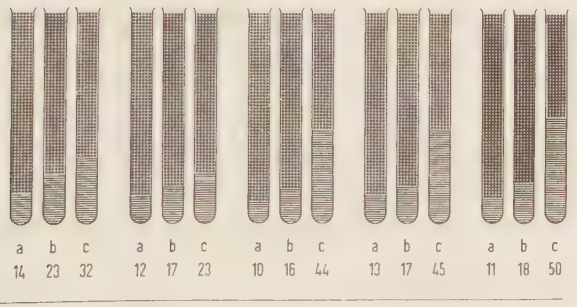


Abb.2o: Veränderung der Gerinnsel-Retraktion im PRP (377) aus Heparin-Blut, das in Plastik konserviert wird ④, in Abhängigkeit von der Zeit und der Verdünnungsmethode.

Mittelwerte $\bar{x}$ aus n = 2 mal 4 Versuchsreihen.

a: Retraktion 1 Std.nach der Gerinnung
b: 3 Std. nach der Gerinnung
c: 24 Std. nach der Gerinnung.

Haemaccel(R) schien die Thrombinbildung zu begünstigen; dafür mußte wahrscheinlich der hohe Calciumgehalt des Gelatinederivates verantwortlich gemacht werden (17,41); denn trotz Verdünnung nahm der Serum-Calcium-Gehalt von 5 mval/l auf 8,4 mval/l $^{+++}$ zu, dagegen sank er bei der Glukoseverdünnung auf durchschnittlich 3,5 mval/l ab.

Ebenso auffallend war der Anstieg des Serumkalium in der Haemaccelgruppe von 4,o auf 5,3 mval/l $^{++}$. Sowohl die Glukose als auch die Neosubsidalgruppe ließen diese Veränderung vermissen $^{+++}$, hier lagen die Werte zwischen 2,7 und 4,3 mval/l.

Das fibrinolytische Potential nahm bei den 3 Verdünnungsmethoden regelmäßig stark $^{+++}$ zu. Am ausgeprägtesten erfolgte die Steigerung durch Glukoseverdünnung. Da sowohl Plasminogen - als auch Plasmin-Aktivität diesen Anstieg vermissen ließen, ja unter dem Einfluß der Verdünnung während des gesamten Versuchs im unteren Normbereich verblieben (s.Abb.2?), mußte eine Abnahme der Fibrinolyse-Inhibitoren bei der Verdünnung offenbar für die Zunahme der Gesamt-Fibrinolyse verantwortlich gemacht werden (248).

Das freie Plasmahaemoglobin stieg im Verlauf der Perfusion exponentiell an. Die Glukoseverdünnung ver-

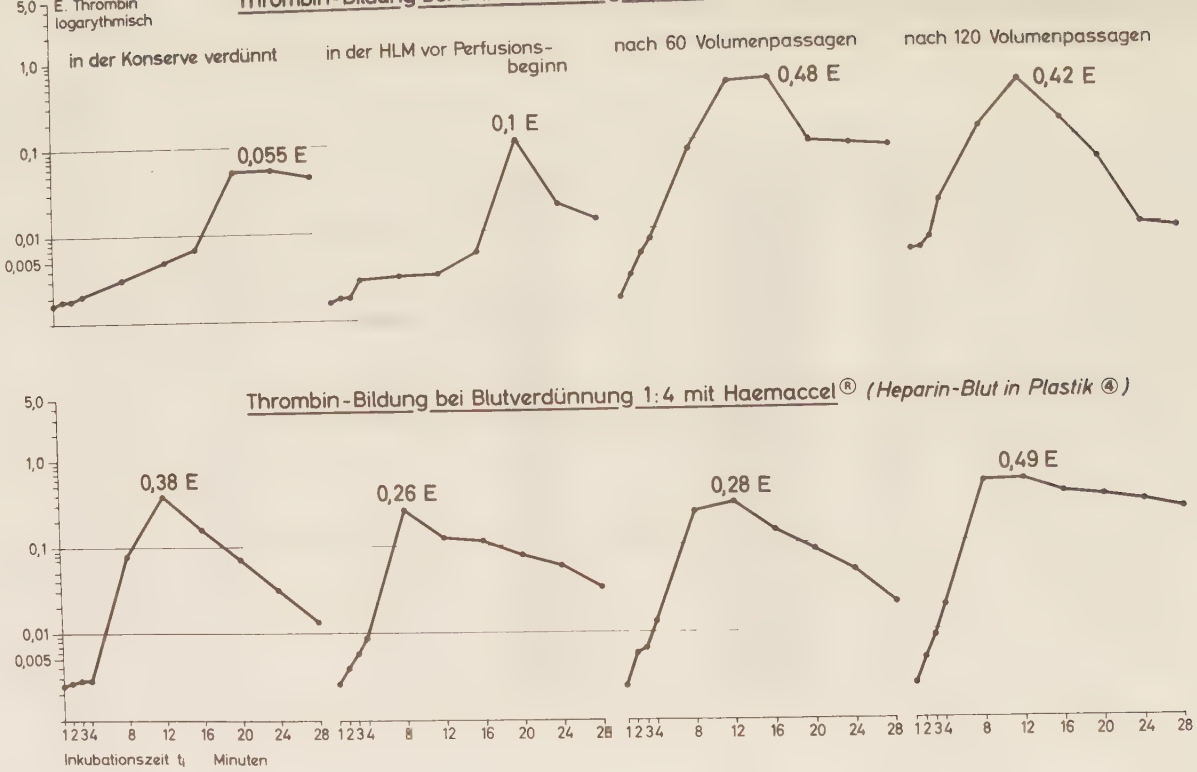


Abb. 21 Thrombinbildung im selben Heparinblut unter dem Einfluß der "Blutverdünnung"

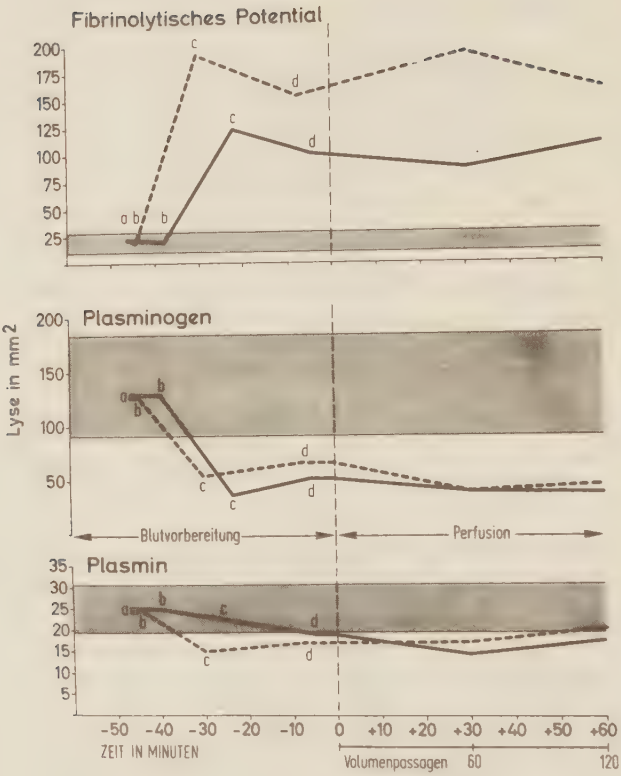


Abb.22: Veränderung der Fibrinolyse im Heparin-Blut, das in Plastik konserviert wird (4), unter dem Einfluß der Blutverdünnung und der Perfusion.

a: Spender-Ausgangswert
b: Blut unverdünnt in der Konserve
c: Blut 1 : 4 verdünnt mit Haemaccel (R) mit 5%iger Glukose
d: nach Füllung der HLM

ursachte bei einem durchschnittlichen Haemolyse-Index von 2,65 mg % Hb/Passage (o,27 - 6,3) die stärksten $^{+++}$ Veränderungen; nicht wesentlich darunter lagen die Werte für neutrales Neo-Subsidal$^{(R)}$ ($\bar{x}$ = 1,99; o,31 - 8,65). Die Haemaccel$^{(R)}$-Dilution war mit einem Haemolyse-Index von o,6o (o,5o - o,6ɛ) belastet. Nach 12o Volumenpassagen betrug in dieser Versuchsreihe kein Wert mehr als 1oo mg % freies Haemoblobin (s.Abb.23).

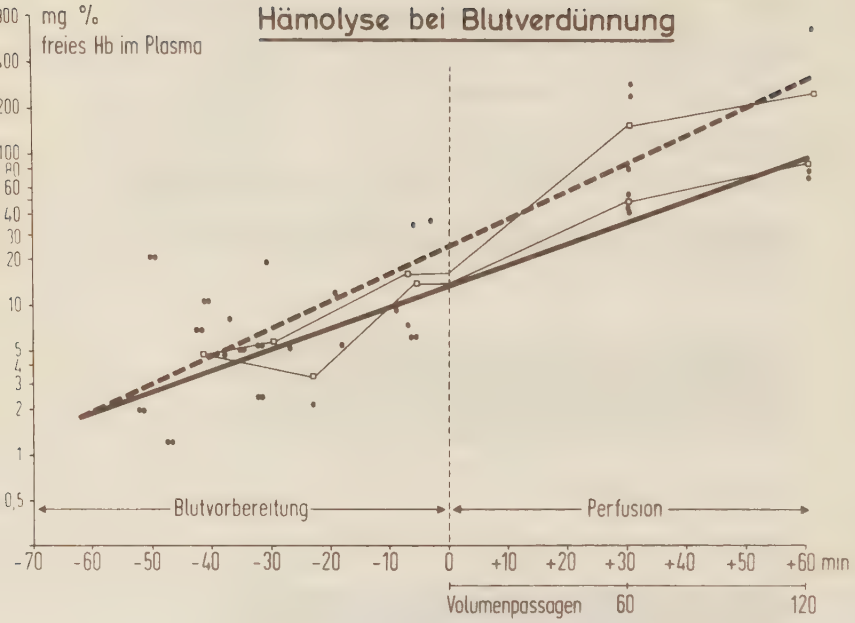


Abb.23: Haemolyse im 1 : 4 verdünnten Heparin-Konserven-Blut ④ von der Spenderabnahme bis zum Ende von 12o Volumenpassagen. Blutverdünnung jeweils vom gleichen Spender mit Haemaccel(R) oder 5 %iger Glukose.

∴ Einzelwerte aus n = 8 Versuchsreihen

0——0 Mittelwertkurven. Die einzelnen Kästchen von links nach rechts bedeuten:
1. Heparin-Konservenblut
2. verdünntes Blut
3. nach Füllung der HLM
4. nach 6o Volumenpassagen
5. nach 12o Volumenpassagen

——— Regressionsgerade log Y = 1,1471 + o,ol38·x für Haemaccel-Verdünnung

- - - - - Regressionsgerade log Y = 1.4o63 + o,ol83·x für Glukose-Verdünnung

C) Besprechung der Ergebnisse

Ursache, Ausmaß und Behandlungsmöglichkeit des Blutungsübels nach Operationen mit Hilfe der EKZ werden gelegentlich noch mißdeutet (39o,394). Erfahrene Chirurgen vertreten die Meinung, daß sich "bei jedem mit der HLM operierten Patienten postoperativ eine gewisse haemorrhagische Diathese entwickelt" (33,372).

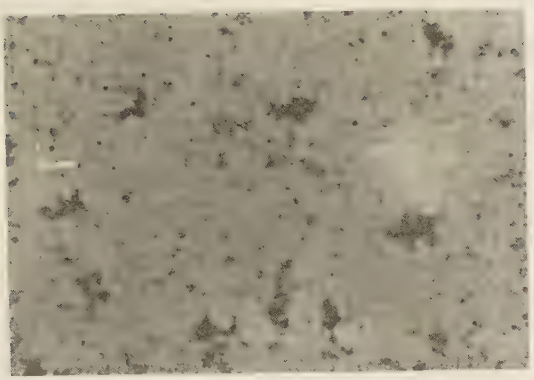
Mit Sicherheit beeinflussen praeoperative Gerinnungsdefekte sowie Art und Dauer der Perfusion diese Komplikation (3o, 54, 82, 143, 175, 194, 279, 393, 394). Unsere Erfahrungen (231) stimmen mit denen anderer Untersucher überein, wonach die Häufigkeit und Schwere der Nachblutung der Menge des zur EKZ verwendeten Fremdblutes direkt proportional ist.
Im Schrifttum finden sich nicht viele Untersuchungen (28, 1o5, 1o6, 2o2, 2o3, 265) über die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluß der Konservierung; seitdem die Industrie den Blutbanken Kunststoffbehälter verschiedener Zusammensetzung für Blutkonserven anbieten, ist dieses Problem noch weniger überschaubar.

Mit der vorliegenden Analyse kann der Nachweis erbracht werden, daß unter bestimmten Voraussetzungen

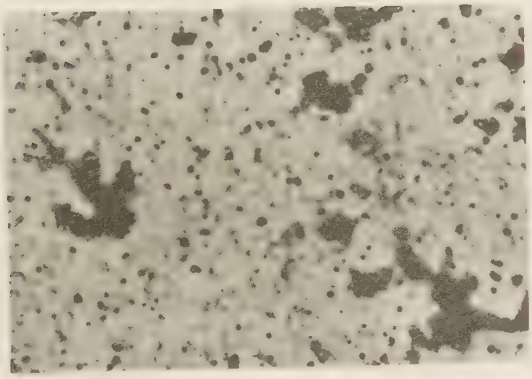
im Heparin-Blut - sehr wahrscheinlich schon auf dem Weg vom Blutspender in die Konserve - das proteolytische Gerinnungsferment Thrombin aktiviert wird. Folgende Faktoren sind daran maßgeblich beteiligt:

1) Heparinblut enthält im Verhältnis zum ACD-Blut einen viel geringeren Volumenanteil an Stabilisatormenge (2,8 % gegenüber 2o %). Bei einer Blutabnahme nach dem Schwerkraftprinzip, die etwa 5-1o Min. dauert, kann die gesamte Blutmenge von 5oo ml unmöglich ausreichenden Kontakt mit dem Antikoagulans bekommen, es sei denn, die Konserve würde bis zur vollkommenen Denaturierung ihres Inhaltes (312, 354) gedreht und geschüttelt.

2) Heparin wirkt zwar hemmend auf alle Gerinnungsphasen ein, fördert aber die Thrombozyten - Aggregation (76, 191, 297, 349, 394, 395) und damit die Abnahme der Plättchenzahl (3o6), was sich bereits nach 2o-3o Min. im Lichtmikroskop (24o, 3o6) und durch "Siebdruckmessung" (336, 337, 357, 358) darstellen läßt. Ebenso war es möglich, diese Aggregatbildung bei der Prüfung der Thrombozyten-Ausbreitungsfähigkeit nach BREDDIN (45,46) sichtbar zu machen (s.Abb.24). Falls ein schädigendes Agens nur kurzfristig einwirkt (151, 16o), lagern sich die Thrombozyten reversibel aneinander, morphologische Struktur und Ausbreitungsfähigkeit bleiben erhalten. Ihre Lebens-



a)



b)

Abb.24: Thrombozyten-Ausbreitung nach BREDDIN

a) Im Heparin-Konservenblut in Plastik ⓟ, lo Minuten nach der Blutspende

b) Im selben Blut, 9o Minuten nach der Blutspende.
Einzelheiten siehe Text. Abbildungs-Vergrößerung 77o : 1

dauer ist aber verkürzt (164, 174, 175), wahrscheinlich treten also schon in diesem Stadium elektronenmikroskopische (3o3), biochemische (179) oder Potential-Änderungen (232, 322) auf. Die zunehmende Zahl irreversibler Agglutinatbildungen als Folge einer Funktionsbeeinträchtigung war dann auch später bei Phasenkontrastbeobachtung nachzuweisen (s.Abb.2).

3) Heparin steigert die Haemolyse. Dabei werden ohne besondere Kontaktaktivierung (293) aus destruierter Erythrozytenmembran Phospho lipoide und gerinnungsaktive Thromboplastine (57, 63, 211, 292, 354) sowie wahrscheinlich ADP (1o7), Plasmin (218) und Katecholamine (363) freigesetzt, die sämtlich die Plättchenadhaesivität steigern. Eine protektive Wirkung des α-Tokopherol (241,26o) auf die Haemolyse ergab sich in den jetzigen Versuchen nicht.

4) Im Kunststoff "Polyaethylen mit Weichmacher" verlor Heparin schneller seine Aktivität als in silikonierten Glasflaschen. Als Ursache dafür kommen
   a) Heparin-Adsorption an die Plastikoberfläche,
   b) Freisetzung des heparinneutralisierenden Plättchenfaktors 4 (161,186,255,323),
   c) Inaktivierung durch haemolysierte Erythrozyten (294) oder

d) Neutralisierung durch vermehrte Milchsäurebildung (153, 347) in Frage. NORMAN (273) fand sogar einen Heparin-Verlust von 57 % bei 37°C.

5) Heparine verschiedener Provenienz weisen neben differenter fibrinolytischer Wirkung (12) wechselnde gerinnungshemmende Aktivitäten auf. Bei einer Deklarierung von 5000 E /ml können Abweichungen nach unten bis 30 % festgestellt werden (58,310,355).

6) Der sog.Antithrombin-Effekt des Heparin besteht darin, daß durch Steigerung der Antithrombin-III-Aktivität die Thrombin-Aktivität gesenkt wird; die Thrombin-Bildung wird dagegen nicht beeinflußt (134). Der Antithrombin-III-Gehalt des Plasmas verhält sich aber direkt proportional zur Thrombozytenzahl (169).

7) Heparin bildet mit Fibrinogen - vielleicht aus der Thrombozyten-Membran (379) oder dem Erythrocyten - Stroma (365) eine schwerlösliche Komplexverbindung, wodurch der Antithrombin-Effekt des Heparin weiter abnimmt (122).

8) Fibrin(ogen) fördert Erythrozyten-und Thrombozyten-Aggregation (40).

9) Thrombozyten enthalten eine starke Fibrinolyse-Proaktivator- und schwache Antiplasmin-Aktivität, die bei der Plättchenschädigung freigesetzt werden (42,83,138).

1o) Je mehr Fibrin gelöst wird, umso mehr Thrombin wird frei (37).

11) Die benetzbaren Oberflächen des Blutabnahmegerätes und der Konservenflasche wirken "kontaktaktivierend" (82,86) auf die Gerinnungsfaktoren der 1. Phase. Wahrscheinlich entsteht dabei ein aktivierter HAGEMAN-Faktor XIIa, der selbst die Plättchen-Aggregation und die fibrinolytische Aktivität des Blutes fördert (41, 56, 136, 145, 148, 149, 166, 185, 216, 246, 348).

12) Aggregierte Plättchen stimulieren (unter ADP-Freisetzung) in einem autokatalytischen Prozeß die Thrombin-Bildung. Thrombin wiederum löst - schon in geringster Konzentration - bei Anwesenheit von Ca^{++} Aggregation und viskose Metamorphose weiterer Thrombozyten aus (182, 187, 191, 267, 275, 38o).

Ob die Aktivierung plasmatischer Gerinnungsfaktoren durch "Oberflächenkontakt" (49, 71, 144, 176, 274,

277, 3o7, 324) oder die Plättchen-Aggregation (96, 115, 167, 189, 2o8, 242, 249, 314, 349) zuerst einsetzt, konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Für die erste Annahme spricht aber die Tatsache, daß bei Aufbewahrung des optimal vorbereiteten Konservenblutes (wie unter III/1 beschrieben) über 7 Stunden Zahl und Funktion der Thrombozyten keine Änderungen erfuhren, während bereits eine meßbare Thrombin-Aktivierung stattfand. Einen Überblick über den Mechanismus der Thrombin-Aktivierung im Konservenblut gibt die Abbildung 25. Silikoniertes Glas erwies sich auch (17, 72, 74, 84, 91, 125, 265, 277, 3o5, 375, 391) bei der jetzigen Untersuchung als günstigstes Konservenmaterial.

Unter ungünstigen Voraussetzungen wird die Herz-Lungen-Maschine mit einem Blut gefüllt, das nach kurzer Konservierungszeit reichlich Plättchen-Aggregate und eine meßbare Thrombin-Aktivität (211, 314), damit die Kennzeichen einer latenten Gerinnung mit "Verbrauchs-Koagulopathie" aufweist (184, 219, 223, 224, 353, 394): Abfall des Fibrinogen-Spiegels und Antithrombin-III-Gehaltes, Anstieg des fibrinolytischen Potentials und der ß-Globuline - als Ausdruck der Zunahme von Fibrin(ogen)-Spaltprodukten (53, 1o8, 351, 352) oder von ß-Lipoproteiden(1oo, 184, 223, 385) - konnten regelmäßig reproduziert werden.

Wie wirkt "Polyaethylen mit Weichmacher" als Blutkonservenmaterial auf seinen Inhalt?

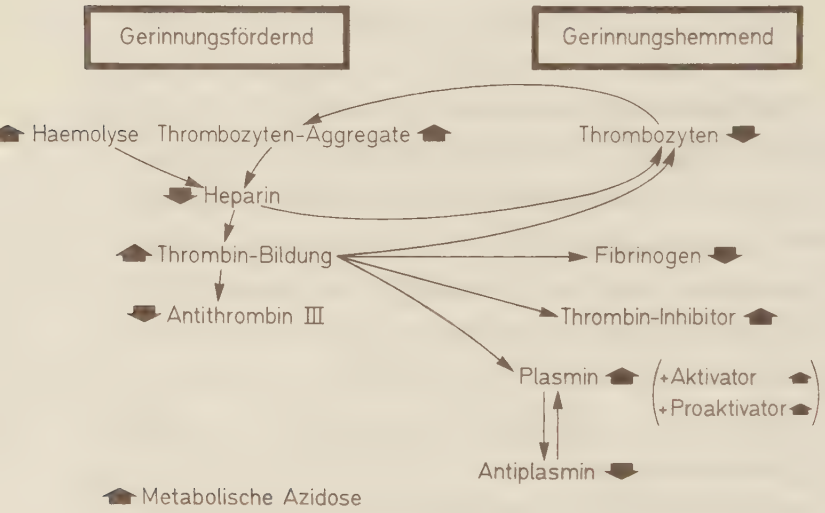


Abb.25: Die Wirkung des Blutkonservenmaterials auf das Blut.

↑ Anstieg, Zunahme von . . .
↓ Abfall, Abnahme von . . .
← Einwirkung auf . . . ., bewirkt

Benetzbare Oberfläche der Einzelteile der HLM, Traumatisierung des Blutes durch den Pumpmechanismus, Hypoxie bei inadaequatem Perfusionsvolumen mit metabolischer Acidose und Heparin-Inaktivierung setzen die in der Blutkonserve eingeleitete Aggregation bzw. Agglutination der Thrombozyten und die Thrombinaktivierung fort (88,95,14o,155,159,222,224,266,283,356). Selbst bei optimaler Vorbereitung des V o l l blutes war dieser Ablauf bei der gewählten Versuchsanordnung nur wenig zu beeinflussen.

Während der Operation fängt der Patient in seinem Kapillarfilter der Nieren, der Lunge und der Milz (314) einen Großteil der teilweise irreversiblen Thrombozyten-Agglutinate ab. Nach Beendigung der EKZ, sobald das im Operierten zirkulierende Heparin durch Protamin inaktiviert ist (29o,345,386), kann der in der Blutkonserve eingeleitete und durch die HLM verstärkte Prozeß der Thrombinbildung mit seinen Folgen völlig ungezügelt ablaufen: Je nach der Menge des zirkulierenden Thrombins entwickelt sich das Bild einer "disseminierten intravasculären Gerinnung" (51,152, 154-16o, 25o,257,3o4) und "Verbrauchskoagulopathie" im Sinne eines "SANARELLI-SHWARTZMAN-Äquivalentes" beim Menschen (15,34,115,117,133,155,156,3o4,353,382).

Durch Protamin präzipitierbare (239) Fibrin(ogen)-Spaltprodukte (3,18,2o,53,85,97,298,331,352,368,369) verhindern eine weitere Fibrinpolymerisierung (353), imitieren in ihrer antikoagulatorischen Wirkung das Vorhandensein eines Thrombininhibitors (22,26,131, 3o6,382) und lassen die Thrombozytenzahl weiter absinken (28o). Übrigens werden den Dextranen ähnliche- d.h.Fibrin(ogen)-präzipitierende Wirkungen - nachgesagt (62,113,114,129,141,142,263,279).

Falls das Blutungsübel t r o t z Therapie zum Stehen kommt, bestimmt das Vorhandensein von Gewebsthromboplastin und fibrinolytischer Gewebsaktivität (2,1o, 11,14) den weiteren Verlauf der Fibrinierung in den einzelnenOrganen. Renale (24,1o3,124,151,152,154,188, 2o7,211,221,25o,251,321,327), pulmonale (5,16,111, 147,152,154,157,211,217,229,247,327,334,359,361,39o) und cerebrale (11o,273) Komplikationen oder das Auftreten von blutenden Magen-Darm-Ulcera (75,154,157, 215,25o) - sämtlich mit hoher Letalitäts-Quote - finden bisher unterschiedliche Interpretationen, vielleicht deswegen, weil sich Fibrin histologisch nur sehr schwer exakt identifizieren läßt (281,317). Der Nachweis von Fibrin(ogen) und Fibrinopeptiden gelingt mit Hilfe der Fluoreszenz-Antikörpertechnik (118,119, 21o,22o,257,373) und im Elektronenmikroskop (21o,333).

Aus vergleichenden Tierversuchen kann man ableiten, daß es sich bei positiver Anfärbung amorpher, intravasculärer, hyaliner Massen mit Haemalaun - Eosin (318,333), der Azanfärbung (317) der PTAH-Färbung nach MALLORY oder LENDRUM (21,25,158,21o,212,27o), der GOLDNER-Trichromfärbung (38) oder der WEIGERTschen "Fibrinfärbung" (192,212), mit großer Wahrscheinlichkeit um Fibrin handelt. Die genannten Komplikationen fügen sich so zwanglos in das pathologische Geschehen einer disseminierten intravaskulären Gerinnung ein (s.Abb.26 und 27).

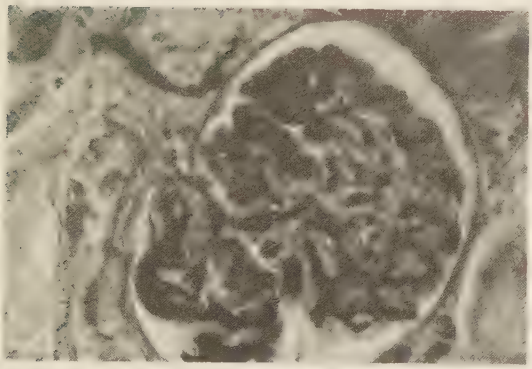


Abb.26:
Nieren-Glomerulus. Azan,Abb.-Verg. 48o : 1 Pat. M.-S., Arch.Nr.1671, Aorteninsuffizienz. Tod 24 Std. nach Klappenersatzoperation in Hypothermie von 3o°C. Fast völlige Ausfüllung der Praearteriolen, Vasa afferentia und Glomeruluskapillarschlingen mit Fibrin

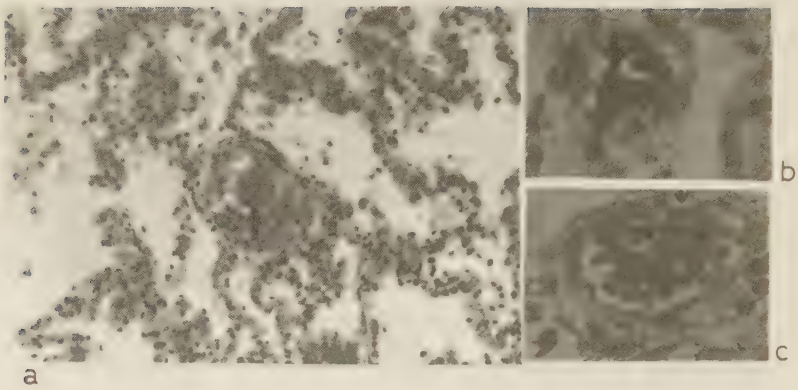


Abb.27 a-c Gleicher Pat. wie Abb.26
Lunge.

a) H.-E., Abb.-Verg. 192 : 1. Fibrinthrombus in einer Praearteriole. ⬆
b) und c) PTAH. Abb.-Verg. 77o : 1
Wandständiger Fibrinthrombus in einer Praearteriole ⬇
Erythrozyten mit blauem Fibrinsaum ⬇⬇⬇
Ich verdanke die Präparate und die Beurteilung der histologischen Veränderungen Herrn Prof. K.Elster, Prosektor des Path.Univ.Instituts Erlangen (Dir.:Prof.Dr.E.Müller)

Wenn bei dem Kranken das Stadium der Blutungsneigung mit erheblich verlängerter Blutungszeit (28o) und normaler bis verkürzter Gerinnungszeit eingetreten ist, kommen die meisten Behandlungsmaßnahmen zu spät. Alleine eine Prophylaxe der Verbrauchskoagulopathie vermag an dieser Situation etwas zu ändern.
Solange die Industrie nicht in der Lage ist, uns eine wirklich unbenetzbare Kunststoff-Oberfläche zu liefern, müssen Plastikbehälter für das Herz-Lungen-Ma-

schinen-Blut als ungeeignet, wenn nicht gefährlich angesehen werden. Vielleicht lassen sich Kunststoffe durch Beschichtung mit quaternären Ammoniumverbindungen, Heparin und Graphit verbessern (77,132,228). Silikoniertes Glas (54,91,127) sollte weiterhin als Standard gelten, an dem der Wert anderer Materialien zu messen ist.

Nur solche Heparin-Präparate dürfen Verwendung finden, deren gerinnungshemmende Aktivität mit der Deklarierung übereinstimmt (355); während der EKZ muß der Heparin-Spiegel über der Grenzkonzentration von 3.5 I.E./ml Blut liegen (36,82,91,127,161,192,319,328). Als verläßliche Heparin-Dosis ist anzusehen: 6.5 I.E. Heparin/ml Konservenblut, 7.5 I.E. Heparin/ml Patientenblut; nach einer Perfusionszeit von 1 Std. sollten 125 bis 25o I.E. Heparin/ml zirkulierendes Blut nachinjiziert werden.

Zusätzlich zum Heparin als Antikoagulans scheint Trasylol(R) die Aktivierung der 1. Gerinnungsphase zu bremsen (27,1o6,13o). Die bei den jetzigen Versuchen gewählte Menge von 5o KIE Trasylol(R)/ml Blut war zwar antifibrinolytisch einwandfrei, antithromboplastisch nur teilweise effektiv; die Thrombin-Aktivität, die bei Perfusion des Vollblutes zunahm, konnte nicht völlig unterdrückt werden. Da die Hemmwirkung sowohl von der Konzentration des Trasylol(R) als auch der

Gerinnungsfaktoren der 1. Phase abhängt (6,35), sind deshalb wesentlich höhere Mengen - etwa in der Größenordnung von 25o KIE/ml Blut - notwendig, um eine für die Zwecke der EKZ ausreichende Thrombin-Inaktivierung zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung einer sehr großen Eliminationsrate (254, 366) und auf klinische Bedürfnisse - z.B. bei Benutzung der HLM nach MAYO-GIBBON - übertragen heißt das: 15o ooo KIE Trasylol$^{(R)}$/kg Kgew. des Patienten werden während der Blutabnahme in die Konserve zugesetzt; damit müßte eine ausreichende Inhibitorwirkung bis 2o Minuten nach Perfusionsbeginn zu erzielen sein, anschließend käme als Erhaltungsdosis eine Dauerinfusion von 4o ooo KIE/kg Kgew. des Patienten/Std. in die HLM infrage.

Die Thrombin-Aktivierung beginnt bereits auf dem Weg von der Spendervene in die Konserve. Schon hier muß eine geeignete Stabilisator-Lösung Kontakt mit dem Spenderblut bekommen. Realisierbar wäre die kontinuierliche Injektion des Stabilisators in den Blutabnahmeschlauch (s.Abb.13). Technisches Vorgehen und Wahrung des "geschlossenen Systems" sind Probleme sekundärer Art.

Im ACD-Blut, das in silikoniertem Glas aufbewahrt wird, bleiben die Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten wie auch energiereiche Substrate intrazellulär (135) am besten erhalten. Dieser Vorzug und die Beseiti-

gung logistischer Probleme der Blutbank (33,367) lassen sich kombinieren, wenn ACD-Blut, das notfalls auch 24 Stunden alt sein kann (2o3), erst in der HLM zu Heparin-Blut konvertiert wird. Die Bedenken vor einer nachteiligen metabolischen Wirkung der Zitronensäure und des Natriumzitrats auf den Patienten-Organismus (4) konnten zahlreiche Autoren (7o,1oo,244, 3o1,31o,32o,339,367,391) inzwischen entkräften.
Im Hinblick auf die Gerinnungsphysiologie konnten die günstigen Erfahrungen, die vielfach bisher mit der Methode der "Eigenblutverdünnung" gemacht wurden, auch durch die jetzigen Untersuchungen erneut bestätigt werden (64,7o,1o8,1o9,162,2oo,2o6,23o,233,244,261,263, 314,315,32o,367,392). Die "Haemodilution" stellt eine echte Prophylaxe gegen "Verbrauchs-Koagulopathie" und "Disseminierte intravaskuläre Gerinnung" dar. Als wirksames Prinzip kann neben der Herabsetzung der Blutviskosität (256) vor allem die Konzentrationsminderung aktivierbarer Plasmafaktoren (39) der 1.Gerinnungsphase angenommen werden. Zwar schnitten Thrombozyten-Verlust bzw. -Aggregierung (5o) und Haemolyse-Zunahme (55,227) bei der Glukose-Verdünnung schlechter ab als bei der Verdünnung mit dem Plasmaexpander Haemaccel(R). Trotzdem lag die Thrombin-Aktivierung durch das Gelatine-Polymerisat höher. Der durchschnittliche Calcium-Gehalt von 12 mval/l Haem-

accel$^{(R)}$ dürfte sich auch unter klinischen Gesichtspunkten aus folgenden Gründen nachteilig auswirken:

1) Ca^{++}-freies Plasma weist eine maximale Antithrombin-Aktivität auf (123,168);
2) Ca^{++}-Spiegel und Ausmaß der Retraktion sind umgekehrt proportional (17,42);
3) Bei der unter Haemodilution zu beobachtenden Verminderung der Antiplasmine wird ein Gerinnsel, das eine erniedrigte, schleierartige Retraktionsfähigkeit hat (99), dem fibrinolytischen Ferment Plasmin besser zugänglich, so daß man mit fibrinolytischen Blutungen rechnen müßte;
4) Bei Ca^{++}-Überschuß wird die Plättchen-Aggregation schnell irreversibel (136,137,243,324).

Ein Calcium-freies Haemaccel$^{(R)}$ wäre als Haemodiluens also sicher günstiger.

Die Haemolyse infolge Maschinentraumas wird bisher immer als besonders gefahrvoll herausgestellt. Vorausgesetzt, daß die Menge freien Plasma-Haemoglobins am Ende der Perfusion nicht den Wert von 180-200 mg % übersteigt, sind - wie auch klinische Erfahrungen beweisen - ernste Schäden nicht zu erwarten. Bis zu diesem Schwellenwert wird freies Haemoglobin durch das im Plasma zirkulierende Haptoglobin relativ schnell gebunden und als untoxische Komplex-Verbindung im RES deponiert. Erst wenn gleichzeitig eine intravas-

kuläre Gerinnung stattfindet, wirkt sich die Haemolyse durch die RES-Blockade deletär aus (7,29,32,43). Auf Grund der Untersuchungen ist es sehr unwahrscheinlich, daß der oft (52,93,2o5,36o,388) vermutete Rückfluß von Heparin aus dem Gewebe in die Blutbahn ("Heparin-Rebound") als Ursache eines postoperativen Blutungsübels in Betracht kommt.Im Experiment wies das Blut einen Zustand der Hyperkoagulabilität auf, und bei der klinischen Beobachtung zeigt sich, daß die haemorrhagische Diathese erst nach der Protamin-Gabe (316) manifest wird. So liegt die Vermutung nahe, daß beim Patienten eher ein weit gefährlicherer Mangel an Heparin besteht. STUDER und WINTERSTEIN (355) konnten schon 1951 nachweisen, daß "Heparin bei Anwesenheit von Protamin im Blut dem vollständigen Abbau zugeführt" wird. Als Beweis für die These, daß noch gerinnungsaktives Heparin trotz Protamingabe im Kreislauf vorhanden sei, wird immer die Verlängerung der sog.Thrombozinzeit angeführt;ein solcher Befund hat mit Heparin in diesem Fall nichts zu tun, dafür sind mit großer Wahrscheinlichkeit zirkulierende Fibrin(ogen) - Spaltprodukte verantwortlich.

Mehrfache Gaben von Protamin verschlechtern die Situation des Patienten. Abgesehen von einer Zeta-Potential-Änderung korpuskulärer Elemente (31), verstärkt Protatmin als fibrinoplastisches Kolloid im

Zustand der vaskulären Gerinnung die Fibrinogen-Gelierung, zumal dann, wenn hohe Dosen von Fibrinogen oder COHNscher Fraktion I verabreicht werden (82). Vielleicht ist es zur Verhütung einer "Verbrauchs-Koagulopathie" sogar sinnvoll, ohne Protamingabe die Perfusion zu beenden (1o2,219,224,3o2,388).
Nahezu jede EKZ ist mit einer gesteigerten Fibrinolyse verbunden (19,61,93,1o1,194,364,388). Im Zusammenhang mit der beschriebenen "Fibrinierung" stellt die Hyperfibrinolyse eine wünschenswerte Gegenregulation des Organismus dar, die nicht ohne zwingenden Grund gegenteilig therapeutisch beeinflußt werden sollte. Für prophylaktische Gaben (24,128,17o,219,353) synthetischer Antifibrinolytika vom Typ der ε-Aminokapronsäure fehlt jeder vernünftige Grund. Denkbar wäre, bei konventioneller Perfusionstechnik dem Perfusionsblut ein fibrinolytisch wirksames Ferment, wie Streptokinase, beizumischen (329). Dadurch ließen sich intravaskuläre Gerinnsel schon in statu nascendi auflösen.

Wie die Versuche weiterhin zeigen, müssen bei der EKZ Plasma, Leuko-, Lympho-und Thrombozyten als für den Kranken nutzlos und schädlich angesehen werden. Bei der Perfusion benötigt er allein die Erythrozyten als O_2-Überträger. Solange tiefgefrorene Erythrozyten (181) noch nicht zur Verfügung stehen, gelingt es durch "Differential-Zentrifugieren" von ACD-Blut relativ einfach

die roten Blutzellen vom Plasma zu trennen (33,235, 276,346,391). Diese können dann - in kristalloidem oder kollodialem Medium suspendiert - ohne Funktionseinbuße für die EKZ verwendet werden. Das plättchenreiche Plasma wird weiterverarbeitet und als Thrombozyten-Konzentrat (9,6o,71,79,94,183,285,296, 35o,387), COHNsche Fraktion I oder Fibrinogen und AHG-Konzentrat (171,288,289,344) sowie Serum bereitgestellt. Die einzelnen Bestandteile stehendamit je nach Bedarf nach der Perfusion zur Verfügung.
Im Hinblick auf die Probleme der Leukozyten-Schädigung (13,34,146,252,264,33o), der immunbiologischen Spätreaktionen sowie der Hepatitis (1,66,68,69,178, 2o4,231,278,286,311) wäre es am günstigsten, wenn sich die "Eigenblutverdünnung" weiter im Sinne des "Blutlosen Operierens" vervollkommnen ließe. Als optimale Füllung der HLM könnte patienteneigenes Konservenblut - unter Verzicht auf jegliches Fremdblut - dienen.

Die Traumatisierung des Blutes in der Herz-Lungen-Maschine sollte ebenfalls unter dem Gesichtspunkt der Thrombin-Aktivierung überdacht werden (44,77,394). Für die Kunststoffteile gilt das gleiche wie für die Plastikkonserven-Behälter.Säuberung und Wartung der HLM darf nur besonders verantwortungsbewußten Mitarbeitern übertragen werden. Sorgfältigste Reinigung (87,259,

282) hat gerade die schwer zugänglichen Teile der Maschine zu berücksichtigen, da sich nicht selten im Lauf der Zeit Rauhigkeiten an der Oberfläche bilden, die Ursprungsort für makroskopische Gerinnselbildungen sein können.

Als oberstes Gebot gilt, das Blut so schonend wie möglich zu behandeln. Vor und während der Perfusion traumatisieren unnötiger Leerlauf der Maschine (91, 127) und alle zusätzlichen Apparaturen (31o) das Blut besonders stark. COOLEY (65) hat die Letalität beim Klappenersatz von 1o-15 % auf 2 % senken können, seitdem er keine Koronarperfusion mehr benutzt.

Wenn es gelingt, die Thrombin-Aktivierung im Rahmen der "Offenen Herzchirurgie mit Hilfe der Extrakorporalen Zirkulation" mit ihren lebensbedrohenden Folgen zu minimalisieren, wird sich dieser Zweig der allgemeinen Chirurgie noch risikoärmer gestalten lassen. Dabei sollte man nicht übersehen, daß wir die Deutung der "Verbrauchs-Koagulopathie" und der "Disseminierten intravaskulären Gerinnung" Männern, wie A.DIENST (19o9), F.ENGELMANN und C.STADE (19o9), A.KOEHLER (1877), G.SCHMORL (1893) sowie F.VOLHARD (1897) verdanken (78,89,2o9,325,376).

D. Zusammenfassung

Nach extrakorporaler Zirkulation tritt als häufige und sehr gefährliche Komplikation ein Blutungsübel auf. Auf Grund experimenteller Untersuchungen, klinischer und bioptischer Beobachtungen sowie bereits bekannter Einzeltatsachen wird versucht, die Ursache dieser haemorrhagischen Diathese zu erklären. Weiterhin werden die Konsequenzen, die sich für die Praxis der extrakorporalen Zirkulation daraus ergeben, besprochen.

Blutung sowie postoperative renale und pulmonale Komplikationen stellen sich als Folge einer "disseminierten intravaskulären Gerinnung" mit "Verbrauchs - Koagulopathie", d.h. als "subakutes SANARELLI-SHWARTZMAN-Äquivalent beim Menschen" dar. Hierfür ist die bereits in der Heparin-Blutkonserve eingeleitete und durch die Herz-Lungen-Maschine fortgesetzte Aktivierung des Gerinnungsfermentes Thrombin verantwortlich zu machen.

Nur durch geeignete Prophylaxe der Thrombinaktivierung läßt sich das Blutungsrisiko reduzieren. Dazu

gehören ausreichende Heparinisierung, evtl. mit Zusatz des Proteasen-Inhibitors Trasylol, Verwendung silikonierter Glaswaren, kontinuierliche Zugabe des Stabilisators zum Spenderblut schon im Abnahmesystem, Konvertierung von ACD-Blut zu Heparin-Blut erst in der Herz-Lungen-Maschine oder Verwendung von suspendierten Erythrocyten als O_2-Überträger. Die beste Prophylaxe stellt die Methode der "Eigenblutverdünnung" dar. Ein "Heparin-Rebound" als Ursache der Blutungskomplikation ist unwahrscheinlich. Die verstärkte Fibrinolyse muß als wünschenswerte Gegenregulation des Organismus angesehen werden.

Unter dem Gesichtspunkt geringster Bluttraumatisierung sind kurze Perfusionszeiten anzustreben; die Kunststoffanteile der Herz-Lungen-Maschine sollten auf die Fähigkeit der Thrombinaktivierung überprüft werden.

E) Literaturverzeichnis

1) ADASHEK, E.P., W.H. ADASHEK: The incidence of hepatitis in open heart surgery where massive blood transfusions are used

Proc.9th Congr.int.Soc.Blood transf. Mexiko 1962, pp. 631-637 Karger, Basel/New York, 1964

2) ALBRECHTSEN, O.K., P. SKØDT: Complications during fibrinogen Therapy in a case of abruptio placentae

Acta Obstetr.Gynec.Scand.43,129-140 (1964)

3) ALKJAERSIG, N., A.P.FLETCHER: The degradation of fibrinogen by plasmin

Thrombos.Diathes.haemorrh.18, p.300 (1967)

4) ALLEN, J.G.: Blood transfusions and allied problems

in "Surgery, Principles and Practice" edit. by J.G. ALLEN, H.N. HARKINS, C.A. MOYER, and J.E. RHOADS, Chapter 8, pp. 137-139. Pitman Med.Publ.Co.,London 1957

5) AMBRUS, C.M., J.L. AMBRUS, K.R. NISWANDER, D.H. WEINTRAUB, J.W. PICKREN: Changes in the fibrinolysin system during experimental pulmonary hyaline membrane formation in guinea pigs

Proc.Soc.Exper.Biol.Med.125,13-16 (1967)

6) AMRIS, C.J.: Inhibition of thromboplastic activity by Trasylol

in "Neue Aspekte der Trasylol-Therapie" herausgeg.v. R. GROSS u. G. KRONEBERG, S. 52-62. Schattauer-Vlg.,Stuttgart 1966

7) ANDERSEN, M.N., E. GABRIELE, J.A. ZIZZI: Chronic hemolysis in patients with ball-valve prosthesis

J.Thor.Cardiovasc.Surg.50,501-510 (1965)

8) ANDERSSON, L., I.M. NILSSON, B. OLOW: Fibrinolytic activity in man during surgery

Thrombos.Diathes.haemorrh. 7,391-403 (1962)

9) ASTER, R.H.: Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets

Blood 26, 732-743 (1965)

10) ASTRUP,T.: Assay and content of tissue thromboplastin in different organs

Thromb.Diath.Haemorrhag.14,401-416 (1965)

11) ASTRUP,T.: Tissue activators of plasminogen

Federation Proc.25,No.1,Pt.1,42-51 (1966)

12) ASTRUP,T., U.NISSEN, J.RASMUSSEN: Effects of preparations of heparin and heparitin sulfate on fibrinolysis

Arch.Biochem.Biophys.113,No.3,634-40 (1966)

13) ASTRUP,T., J.HENRICHSEN, H.C.KWAAN: Protease content and fibrinolytic activity of human leucocytes

Blood 29,No.1,134-38 (1967)

14) ASTRUP,T., J.HENRICHSEN, M.PANDOLFI, K.TYMPANIDIS: Fibrinolytic activity as exhibited by different types of cells

Thromb.Diath.Haemorrhag.18,No.1-2, 297-98 (1967)

15) ATTAR,S., W.H.KIRBY, C.MASAITIS A.R.MANSBERGER, R.A.COWLEY: Coagulation changes in clinical shock: I.Effect of hemorrhagic shock on clotting time in humans

Ann.Surg.164,34-50 (1966)

16) BAER,D.M., J.J.OSBORN: The postperfusion pulmonary congestion syndrome

Amer.J.Clin.Path.34,442-445 (1960)

17) BALLERINI,G., W.H.SEEGERS: A description of clot retraction as a visual experience

Thromb.Diath.Haemorrhag.3,147-164 (1959)

18) BARNHART,M.I., D.C.CRESS, R.L.HENRY, J.M.RIDDLE: Influence of fibrinogen split products on platelets

Thromb.Diath.Haemorrhag.17,No.1-2, 78-98 (1967)

19) BEALL,A.C.jr., J.R.STRAWN, W.V.TILLERY, D.A.COOLEY: Effects of extracorporeal circulation on fibrinolytic activity in man

Circulation 34,Suppl.III-52 (1966)

20) BECK,E.A., D.P.JACKSON: Studies on the degradation of human fibrinogen by plasmin and trypsin

Thromb.Diath.Haemorrhag.16,526-4o (1966)

21) BELLER,F.K.: Gerinnungsstörungen als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen

Therapiewoche 11,6o2-6o7 (1961)

22) BELLER,F.K., P.GLAS, H.ROEMER: Fibrinogenolysis as a cause of obstetric hemorrhage

Am.J.Obstetr.Gynec.82,62o-624 (1961)

23) BELLER,F.K., M.D.EPSTEIN, H.KALLER: Distribution, half life time and placental transfer of the protease inhibitor Trasylol

Thromb.Diath.Haemorrhag.16,3o2-31o (1966)

24) BELLER,F.K., H.GRAEFF: Deposition of glomerular fibrin in the rabbit after infusion with endotoxin

Nature 215,No.5o98,295-96 (1967)

25) BELLER,F.K., P.S.MITCHELL, F.GORSTEIN: Fibrin deposition in the rabbit kidney produced by protease inhibitors

Thromb.Diath.Haemorrhag.17,427-39 (1967)

26) BELLER,F.K., M.MAKI: Properties of fibrinogenolysis and fibrinolysis products in immune assays

Thromb.Diath.Haemorrhag.18,No.1-2,114-32 (1967)

27) BENZER,H., G.BLÜMEL, F.PIZA: Einflüsse von Trypsininhibitoren auf die Blutgerinnung

Wien.med.Wschr.11o,6o9-612 (196o)

28) BENZER,H., G.BLÜMEL, F.PIZA: Veränderungen des proteolytischen Potentials sowie des Hemmkörperpotentials in der alternden ACD-Konserve

Langenbeck's Arch.klin.Chir.313,124-127 (1965)

29) BERGENTZ,S.E. D.DANNON: Alterations in red blood cells of traumatized rabbits.Acta chir.Scand.13o,165-72 (1965)

3o) BERNHARD,W.F., R.DANIS, R.E.GROSS: Metabolic alterations noted in cyanotic and acyanotic infants during operation under hyperbaric conditions

J.Thor.Cardiovasc.Surg.5o,374-388 (1965)

31) BERNSTEIN,E.F., A.CASTANEDA, R.L.& EVANS, R.L.VARCO: Alterations in red blood cell charge with extracorporeal circulation

Surgical Forum XIII,193-195 (1962)

32) BJÖRK,V.O.: Safety factors in open-heart surgery

J.of Thoracic and Cardiovascular Surgery 54,161-181 (1967)

33) BLAKEMORE,W.S., H.CHAPLIN jr., T.J.GREENWALT, S.SHERRY: The use of blood and blood substitutes for extracorporeal circulation

Transfusion 6,355-424 (1966)

34) BLOCK,R., E.P.TUTTLE jr.: Fibrin fractions demonstrated by fluorescent antibody technique in circulating human leukocytes

Clin.Res.14,No.1,53 (1966)

35) BLOMBÄCK,B., M.BLOMBÄCK, P.J.OLSSON: Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro

in "Neue Aspekte der Trasylol-Therapie" herausgeg.v.R.GROSS und G.KRONEBERG, S.33-43. Schattauer-Verlag,Stuttgart 1966

36) BLOMBÄCK,M., J.NOREN, A.SENNING: Coagulation disturbances during extracorporal circulation and the postoperative period

Acta chir.Scand.127,433-445 (1964)

37) BLOOM,A.L.: The release of thrombin from fibrin by fibrinolysin

[redacted] Brit.J.Haemat.VIII,129-33 (1962)

38) BOHLE,A.: Vergleichende pathologisch.anatomische Befunde bei schweren Blutgerinnungsstörungen in Gynäkologie und Chirurgie und ihre Beziehungen zum morphologischen Bild des generalisierten SHWARTZMAN-Phänomens

in"Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode" herausgeg.v.H.RUNGE u.J.HARTERT,S.51-61 Schattauer.Verlag,Stuttgart 1957

39) BOHR,D.F., B.JOHANSSON: Contraction of vascular smooth muscle in response to plasma

Circulation Res.19,593-601 (1966)

4o) BOND,T.P., J.R.DERRICK, M.M.GUEST: Separation of erythrocyte aggregates by fibrinolytic activation

Circulation 32,No.4,Suppl.II 54-55 (1965)

41) BOUNAMEAUX,Y.: Nouvelles recherches sur la métamorphose visqueuse des plaquettes

2nd volume: Communications VII Congr.Intern.Soc.Haemat.1-11 (1958)

42) BOWIE,E.J.W., J.H.Thompson, C.A.OWEN jr.: The blood platelet (including a discussion of the qualitative platelet diseases)

Mayo-Clin.Proc.4o,625-651 (1965)

43) BRAIN,M.C., E.A.BECK: Relationship of intravascular coagulation and intravascular hemolysis

Clin.Res.13,No.2,268 (1965)

44) BRAMSON,M.L., J.J.OSBORN, F.BEACHLEY MAIN, M.F.O'BRIEN, J.S.WRIGHT, F.GERBODE: A new disposable membrane oxygenator with integral heat exchange

J.Thor.Cardiovasc.Surg.5o,391-4oo (1965)

45)BREDDIN,K.: Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten

Med.Welt 17,(N.F.): 2322-2324 (1966)

46) BREDDIN,K., W.FRITZSCHE, W.SPIELMANN: Zur Frage der Thrombocytenkonservierung

Klin.Wschr.42,18o-188 (1964)

47) BREDDIN,K., W.FRITZSCHE, W.SPIELMANN: Die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit konservierter Thrombozyten

"Biotest-Mitteilungen" Frankfurt/M. H.22,S.44-54 (1965)

49) BRESSEL,D., S.WITTE: Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Pankreaserkrankungen

in "Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas herausgeg.v.K.HEINKEL, H.SCHÖN, Schattauer-Verlag,Stuttgart 1964, S.271-273

5o) BRIDGES,J.M.: An effect of D-glucose on platelet stickness

Lancet I, p.75-77 (1965)

51) BRINKHOUS,K.M., I.S.WRIGHT, F.KOLLER, F.STREULI, F.DUCKERT: Diffuse intravascular clotting

Transactions of the conference held under the auspices of the Intern.Committee on Haemostasis and Thrombosis St.Moritz 1965. 1966 Schattauer-Verlag, Stuttgart

52) BROEGLI,H., P.FRICK: Der Mechanismus des sog."Heparin-Rebound" nach extrakorporalem Kreislauf

Helv.Med.Acta 32,No.4-5,443-48 (1965)

53) BRÜSTER,H.: Gerinnungsanalytische Untersuchungen zum akuten Defibrinierungssyndrom bei Mutter und Kind

Mschr.Kinderhk.115,219-222 (1967)

54) BÜCHERL,E.S.: In vitro-Untersuchungen zur Frage der Blutveränderungen bei Verwendung einer künstlichen Lunge nach dem Gasdispersionsprinzip (bubble oxygenator)

Thoraxchir.,Stuttgart 5,63-7o (1957)

55) BÜCHERL,E.S.: Der Einfluß physikalischer und chemischer Faktoren auf den Haemolysegrad menschlichen Blutes bei Gasdispersion (Prinzip bubble-oxygenator)

Thoraxchir.,Stuttgart 6,327-336 (1958)

56) BULL,B.S., M.B.ZUCKER: Changes in platelet volume produced by temperature, metabolic inhibitors and aggregating agents

Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine v12o, 296-3o1 (1965)

57) CASPARY,E.A.: Effect of red blood-cells and adenosine on platelet adhesiveness

Lancet, London II,1273 (1965

58. CESNIK,H., L.KRONBERGER: Versuch einer quantitativen und qualitativen Heparinbestimmung im Blut

Med.Welt 1o,49o-492 (1961)

59. CLIFFTON,E.E., S.GROSSI, M.SIEGEL: Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism: Physiology and methods of control

Surgery,S.Louis 4o, 37-53 (1956)

6o. COHEN,P.: M.H.COOLEY, F.H.GARDNER: Platelet preservation.III.Comparison of Radioactivity Yields of Platelet Concentrates Derived from Blood Anticoagulated with EDTA and ACD

New.Engl.J.Med.273,No.16,845-5o (1965)

61. COHEN,S.I., R.WARREN Fibrinolysis

New.Engl.J.Med.264,79-84 u.128-134 (1961)

62. COLLINS,G.M., J.LUDBROOK: The Rheologic Properties of Low Molecular weight Dextrans:Fact or Fancy?

Amer.Heart J. 72, 741-745 (1966)

63. CONSTANTINE,J.W.: Aggregation of guinea-pig platelets by adenosine diphosphate.

Nature 21o,162-164 (1966)

64. COOLEY,D.A., A.C.BEALL, P.GRONDIN: Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia

Surgery 52,713-719 (1962)

65. COOLEY,D.A., R.D.BLOODWELL, A.C.BEALL, S.S.GILL, G.L.HALLMAN: Total Cardiac Valve Replacement Using SCDK-Cutter Prosthesis

Ann.Surg. 164,428-443 (1966)

66. COOPER,W.C., R.K.GERSHON, SUN,S.C., J.W.FRESH: Anicteric viral hepatitis.A clinicopathological Follow-up Study in Taiwan J.Med. New.Engl.274,585-595 (1966)

67. CREECH,O.: The Role of the Physician in Surgery of the Heart

Progress in Cardiovascular Diseases 7, 481-489 (1965)

68. CREUTZFELD,W., H.-J-SEVERIDT, H.SCHMITT, E.GALLASCH, H.J.ARNDT, H.BRACHMANN, G.SCHMIDT, V.TSCHÄPE:
Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis
Dtsch.med.Wschr. 91,1813-1820 (1966)

69. CRONBERG,S., S.BELFRAGE, J.M.NILSSON:
Fibrinogen-transmitted hepatitis
Lancet 1963/I,967
ref.Dtsch.med.Wschr. 88,1296 (1965)

70. CROSBY,W.H.:
Trends in blood transfusion
Ann.N.Y.Acad.Sci 115,399-408 (1964)

71. DAVEY,M.G., H.LANDER:
The behaviour of infused human platelets during the first 24 hours after infusion
Brit.Haemat.10,94-109 (1964)

72. DAVIE,E.W., O.D.RATNOFF:
Waterfall Sequence for intrinsic Blood Clotting
Science 145, 1310-1312 (1964)

73. DERMAN,U.M., P.W.RAND, N.BARKER:
Fibrinolysis after Cardiopulmonary Bypass and its Relationship to Fibrinogen
J.Thorac.Surg.S.Louis 51,223-228 (1966)

74. DERN,R.J., GWINN,R.P., J.J.WIORKOWSKI:
Studies on the preservation of human blood. I.Variability in erythrocyte storage characteristics among healthy donors
J.Laborat.Clin.Med.S.Louis 67, 955-965 (1966)

75. DERRA,E., W.BIRCKS:
Fehler und Gefahren in der Herzchirurgie
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 298, 363-378 (1961)

76. DEUTSCH,E.:
Indikationen und Gefahren der Antikoagulantienbehandlung
Wien.Med.Wschr.29,595-599 (1965)

77. DEWALL,R.A., H.NAJAFI, T.RODEN: A Hard-Shell Temperature-Controlling Disposable Blood Oxygenator

J.Amer.Med.Ass.197,1065-68 (1966)

78. DIENST,A.: Zur Therapie der Eklampsie

Zbl.Gynäk.33,1697-1700 (1909)

79. DJERASSI,I., J.ALVARADO: Platelet transfusions in the surgical management of the thrombocytopenic patients

Ann.N.Y.Acad.Sci. 115, 366-377 (1964)

80. Documenta GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl.

Basel 1960

81. DOST,F.H.: Der Blutspiegel

Thieme-Verlag,Leipzig 1953

82. DOUGLAS,A.S., Mc NICOL,G.P. W.H.BAIN, W.A.MACKEY: The hemostatic defect following extracorporeal circulation

Brit.J.Surg. 53,455-467 (1966)

83. EGEBLAD,K., T.ASTRUP: Effects of Human Plasma on Thrombelastographic Patterns Produced by Fibrinolytic Agents in Fibrin Clots

British J.Haemat. 13,10-18 (1967)

84. EGLI,H.: Eine quantitative Einstufenmethode zur Bestimmung des Thrombozytenfaktors 3

Thromb.Diath.haem. 6,533-45 (1961)

85. EGLI,H.: Welche Aktivatoren, Fermente und Inhibitoren spielen bei der Gerinnung und Fibrinolyse eine Rolle

Therapeutische Berichte "Bayer" H.2, 71-81 (1966)

86. EGLI,H., W.SCHNEIDER: Untersuchungen über den Faktor IX

Thromb.Diath.haem.7,523-37 (1962)

87. EISEMAN,B., F.C.SPENCER: The occasional open-heart surgeon

Circulation 31,161-162 (1965)

88. ENERSON,D.M., H.M.BERMAN: Cellular Swelling II: Effects of Hypotonicity, Low Molecular Weight Dextran Addition and pH Changes on Oxygen Consumption of Isolated Tissues

Ann.Surg.163,537-44 (1966)

89. ENGELMANN,F., C.STADE: Über die Bedeutung des Blutegelextrak-. tes für die Therapie der Eklampsie

Münch.med.Wschr. 56,2203-2206 (1909)

90. FANTL,P., H.A.WARD: Blood Coagulation Problems in Open-Heart Surgery

Thorax.15,292-298 (1960)

91. FANTL,P., K.N.MORRIS: Influence of dextrose on heparinized blood

Thorax.20,372-375 (1965)

92. FERGUSON,J.H.: Lipoids and blood platelets
The University of North Carolina Press, Chapel Hill 1960

93. FISCHER,M., F.HELMER: Differentialdiagnose und Therapie der Blutungen nach Herzoperationen

19.Österreichische Ärztetagung Wien, 8.-13.Nov.1965.Tagungsbericht

94. FLATOW,F.A., E.J.FREIREICH: The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma

Blood 27,449-459 (1966)

95. FLEISCH,A., P.C.FREI: De l'emploi de l'oxygène pur dans les oxygénateurs des coeurs-poumons artificiels

Helv.Physiol.Acta 18,464-466 (1960)

96. FLEISCHHACKER,H.: Der fibrinolytische Zwischenfall

M-Kurse ärztl.Fortb.15,534-537 (1965)

97. FLETCHER,A.P.: Fibrinogenolytic dysfibrogenemias

Federation Proc.24,822-826 (1965)

98. FLINK,E.B., C.J.WATSON: A method for the quantitative determination of hemoglobin and related pigments in feces,urine,and bloodplasma

J.Biol.Chem.146,171-178 (1942)

99. FONIO,A.: Über das Operationsrisiko bei der Hämophilie

Helv.Chir.Acta 3o,147-169 (1963)

1oo. FOOTE,A.V., M.TREDE, J.V.MALONEY: An experimental and clinical study of the use of acid-citrate-dextrose (ACD) blood for extracorporeal circulation

J.Thoracic and Cardiovasc.Surg. 42, 93-1o9 (1961)

1o1. FORMAN,W.B., M.I.BARNHART: Cellular site for fibrinogen synthesis

J.Amer.med.Ass.1o7,12o-132 (1964)

1o2. v.FRANCKEN,J., L.JOHANSSON, P.J.OLSSON, E.ZETTERQVIST: Heparin treatment of bleeding due to primary hypercoagulability

J.Cardiovas.Surg.4,65o-652 (1963)

1o3. FRICK,M.H.: Influence of 5-Hydroxy-Tryptamine on renal function in extracorporeal circulation

Nature 187,6o9-61o (196o)

1o4. FRICK,P.G., H.BRÖGLI: The mechanism of heparin rebound after extracorporeal circulation for open cardiac surgery

Surgery 59,721-726 (1966)

1o5. FÜRSTENBERG,H.S. Zur Frage der Bluttraumatisierung bei Operationen mit der Herz-Lungenmaschine

Bull.Soc.intern.Chir.5,532-537 (1962)

1o6. FÜRSTENBERG,H.S. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Ferment-Inhibitors Trasylol bei der Blutkonservierung

Anaesthesist 14,1o9-113 (1965)

1o7. GAARDER,A., J.JONSON, S.LALAND, A.HELLEM, P.A.OWREN: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets

Nature 129,531-532 (1961)

1o8. GADBOYS,H.L., R.SLONIM, R.S.LITWAK: Homologous blood syndrome. I.Preliminary observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass

Ann.Surg.156,793-8o4 (1962)

109. GADBOYS,H.L., R.S.LITWAK, H.W.WALLACE, M.KAHN, S.KOCHWA, W.BUERGER: Experimental large volume hemodilution with plasma

J.Thoracic and Cardiovas.Surg.52,112-120 (1966)

110. GALLETTI,P.M., G.A.BRECHER: Heart-lung-bypass.Principles and techniques of extracorporeal circulation

Grune and Stratton,New York/London 1962

111. GANS,H.: Thrombogenic properties of epsilon amino caproic acid

Ann.Surg.163,175-178 (1966)

112. GANS,H., V.SUBRAMANIAN, C.W.LILLEHEI, A.R.CASTANEDA: Problems in hemostasis during open-heart surgery.VIII.On the in vivo turnover rate of plasminogen activator after cardiopulmonary bypass

Surgery 62,292-295 (1967)

113. GELIN,L.E., K.KORSAN-BENGTSEN, J.YGGE, B.ZEDERFELDT: Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism

Acta chir.Scand.122,324-328 (1961)

114. GERLACH,E., B.DEUTICKE: Hemmung der Erythrocyten-Sedimentation und-Aggregation in vitro durch verschiedene Substanzen

Klin.Wschr.44,202-209 (1966)

115. GIBBON,J.H., R.C.CARRISHION: Problems in hemostasis with extracorporeal apparatus

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,195-198 (1964)

116. GILBERT,J.W., W.R.BRONSON, G.BRECHER: Incidence of bleeding in cardiac surgery with extracorporeal circulation

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,302-304 (1964)

117. GIROLAMI,A., E.E.CLIFFTON, D.AGOSTINO: Hemorrhagic syndrome in dogs induced by intravenous thrombin

Thromb.Diath.Haemorrhag.16,243-56 (1966)

118. GITLIN,D., J.M.CRAIG, C.A.JANEWAY: Studies on the nature of fibrinoid in collagen diseases

Amer.J.Path.33,55-77 (1957)

119. GITLIN,D., J.M.CRAIG: Variations in the staining characteristics of human fibrin

Amer.J.Path.33,267-283 (1957)

12o. GODAL,H.C.: The interaction of protamine with humanfibrinogen and thesignificance of this interaction for the coagulation of fibrinogen

Scand.J.clin.labor.invest.12,433-445 (196o)

121. GODAL,H.C.: A comparison of two heparin-neutralizing agents protamine and polybrene

Scand.J.clin.labor.invest. 12,446-456 (196o)

122. GODAL,H.C.: Binding of heparin to fibrin (ogen)

Scand.J.clin.labor.invest. 13,55o-552 (1961)

123. GODAL,H.C., E.F.LÜSCHER: Chromatography of human fibrinogen

Scand.J.clin.labor.inves. 12,47-55 (196o)

124. GÖMÖRY,A., N.LANGE, E.BODOR: Akute Niereninsuffizienz nach extrakorporaler Perfusion

Acta chir.Acad.Sci.hung.8,3o9-317 (1967)

125. GOLDSTEIN,E., J.P.BUNKER, J.J.Mc.GOVERN: The effect of storage of whole blood and anticoagulants upon certain coagulation factors

Ann.N.Y.Acad.Sci.115(Art.1): 422-442 (1964)

126. GOLLUB,S.: Unexplained bleeding in cardio-thoracic operations

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,(Art.1) 199-224 (1964)

127. GOLLUB,S.: Some variables affecting hemostasis in cardiopulmonary bypass

Ann.N.Y.Acad.Sci.115(Art.1) 278-29o (1964)

128. GOLLUB,S., A.W.ULIN: Ten critical questions in surgical hemostasis: A summary of reflection on some of the problems presented in the monograph

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,534-541 (1964)

129. GOLLUB,S., C.SCHAEFER, A.SQUITIERI: Bleeding tendency associated with plasma expanders

Surg.Gyn.Obstetr.124,1203-1211 (1967)

130. GORMSEN,J., P.JOSEPHSEN: The effect of trasylol on blood coagulation after intravenous injection

Thromb.Diath.Haemorrhag.17,51-57 (1967)

131. GORMSEN,J., B.LAURSEN: Fibrinogen break-down products and clotting parameters

Thromb.Diath.Haemorrhag.17,467-81 (1967)

132. GOTT,V.L., R.L.DAGGETT., D.E.KOEPKE, J.D.WHIFFEN, R.C.DUTTON, W.P.YOUNG: Replacement of the canine mitral valve with a graphite coated hinged-leaflet valve

Surg.Gyn.Obstetr.123,43-50 (1966)

133. GRAEFF,H., W.KUHN, U.BLEYL: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei menschlichen Aequivalenten des Sanarelli-Shwartzman-Phaemomens (generalisiertes Shwartzman-Phaenomen)

Thromb.Diath.Haemorrhag.17,144-55 (1967)

134. GRANNIS,G.F., L.A.Kazal: Prothrombin and anti[redacted]thrombin:Their opposing functions in blood coagulation

Thromb.Diath.Haemorrhag.16,497-506 (1966)

135. GROBECKER,H., U.PIECHOWSKI: Ionengehalt, Ionentransport und Membran-ATPase der Erythrocyten in Blutkonserven

Z.klin.Chem.4,126-130 (1966)

136. GROSS,R.: Pathophysiologie und Klinik der Thrombocytopathien

Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 66.Kongress: 814-830 (1960)

137. GROSS,R.: Thrombozytär bedingte Blutungsübel

Wien.klin.Wschr.78,428-433 (1966)

138. GROSS,R., R.HOLEMANS: Differenzierung des Einflusses der Blutplättchen auf die Fibrinolyse

Klin.Wschr.38,999-1000 (1960)

139. GROSS,R., G.NIEMEYER, H.REUTER: Untersuchungen über die Aggregation menschlicher Blutplättchen

Klin.Wschr.45,931-939 (1967)

140. GROTH,C.G., B.LÖFSTRÖM, O.MURUK: The effect of infused thrombin on the tissue oxygen tension.I

Acta chir.Scand.132,1-14 (1966)

141. GROTH,C.G.: The effect infused thrombin on the tissue oxygen tension.II

Acta chir.Scand.132,15-25 (1966)

142. GROTH,C.G.: The effect of infused plasma expanders and blood on the tissue oxygen tension

Acta chir.Scand.132,223-242 (1966)

143. GUTHEIL,H.: Zur Hämodynamik und Prognose angeborener Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt im Kindesalter

Med.Klin.36,1440 - 43 (1966)

144. HABERLAND,G., P.MATIS: Trasylol (R), ein Proteinaseinhibitor bei chirurgischen und internen Indikationen

Med.Welt 18,1367-1376 (1967)

145. HAJJAR,G.C., K.M.MOSER: Effects of pre-medication and anaesthesia upon fibrinolytic-coagulation behavior

Clin.Res.14,53 (1966)

146. HALL,D., R.BLOCK, E.P.TUTTLE je.: Fibrin fractions demonstrated by fluorescent antibody technique in circulating human leukocytes

Clin.Res.14,317 (1966)

147. HAMBACH,R.: Lungenschäden nach intensiver Schockbehandlung

Münch.med.Wschr.108,424-426 (1966)

148. HAMPTON,J.R., J.R.A.MITCHEL: An estimate of the number of adenosine diphosphate binding sites on human platelets

Nature 211,245-246 (1966)

149. HAMPTON,J.R., J.R.A.MITCHEL: Effect of aggregating agents on the Electrophoretic mobility of human platelets

Brit.med.J.I,No.5495,1074-77 (1966)

150. HANSON,J., J.v.FRANCKEN, E.KAGSTRÖM, E.ZETTERQVIST: Increase in the activity of coagulation factor VIII in connection with brain surgery

Acta chir.Scand.129,581-585 (1965)

151. HANSSON,L.O.: The influence of thrombocyte aggregation on renal circulation

Acta chir.Scand.345,1-66 (1965)

152. HARDAWAY,R.M.: Disseminated intravascular coagulation syndromes

Arch.Surg.83,842-850 (1961)

153. HARDAWAY,R.M.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock

Ann.Surg.155,325-338 (1962)

154. HARDAWAY,R.M.: Blood coagulation changes after shock and transfusion of incompatible blood

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,151-168 (1964)

155. HARDAWAY,R.M.: Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock

Am.J.Cardiol.20,161-173 (1967)

156. HARDAWAY,R.M., H.E.WATSON, F.H.WEISS: Alterations in blood coagulation mechanism after intra-aortic injection of thrombin

Arch.Surg.81,983-991 (1960)

157. HARDAWAY,R.M., F.H.WEISS: Intracapillary clotting as the etiology of shock

Arch.Surg.83,851-863 (1961)

158. HARDAWAY,R.M., B.CHUM, R.B.RUTHERFORD: Coagulation in shock in various species including man

Acta chir.Scand.130,157-164 (1965)

159. HARDAWAY,R.M., W.R.BREWSTER jr. M.J.ELOVITZ: The influence of vasoconstriction and acidosis on disseminated intravascular coagulation

Surgery 59,804-811 (1966)

160. HAURANI,F.I. J.REGAN, R.T.CARROLL, A.J.ERSLEV: Thrombocytopenia secondary to intravascular thrombosis

Amer.J.med.Sci.248,260-266 (1964)

161. HAWKSLEY,M.: De-heparinisation of blood after cardiopulmonary bypass

Lancet I 563-565 (1966)

162. HEBERER,G.: Makromolekulare Stoffe als Blut-und Gewebeersatz

Klin.Wschr.45,874-884 (1967)

163. HEDNER,U., I.M.NILSSON: Determination of plasminogen in human plasma by a casein method

Thromb.Diath.Haemorrhg.14,545-561 (1965)

164. HEIMPEL,H., W.ADAM: Untersuchungen über die Lebenszeit menschlicher Blutplättchen mit radioaktivem Diisopropyfluorphosphat

Klin.Wsch.44,1153-1154 (1966)

165. HEITE,H.-J.: Statistische Rechenblätter Nr.1,3,5,6 Lochkarten-Werk Haensel u.Co.Schlitz

166. HENDERSON,E.S., S.I.RAPAPORT: The thrombotic activity of activation product

J.clin.Invest.41,235-244 (1962)

167. HENRY,R.L., J.NYBOER, L.L.STODULSKI, R.H.STEINMAN: A study of thrombogenic mechanisms in the absence of blood clotting

Thromb.Diath..Haemorrhag.18,303-04 (1967)

168. HENSTELL,H.H., M.KLIGERMAN: The influence of calcium on the binding of antithrombin by antithrombin inhibitor

Proc.Soc.exper.Biol.Med.122,247-249 (1966)

169. HENSTELL,H.H., M.KLIGERMAN: Progressive Antithrombin:A three-phase system

Blood 27,844-855 (1966)

170. HERSCHLEIN,H.J., D.F.STEICHELE: Die Wirkung des Fibrinolyseinhibitors AMCHA auf die Blutgerinnung bei gesteigerter thromboplastischer Aktivität

Klin.Wschr.46,102-106 (1968)

171. HERSCHGOLD,E.J., J.G.POOL, A.R.PAPPENHAGEN: The potent antihemophilic globulin concentrate derived from a cold insoluble fraction of human plasma: Characterization and further data on preparation and clinical trial.

J.labor.clin.med.67,23-32 (1966)

172. HIEPLER,E.: Die Bestimmung des Heparins im Vollblut

Arzneim.-Forsch.(Drug.Res.) 9,763-65 (1959)

173. HILGARTNER,M.: M.A. ENGLE, S.F. REDO: Cardiac surgery in patients with plasma thromboplastin antecedent (P.T.A.) deficiency

J.Thoracic Cardiovas.Surg.49,974-981 (1965)

174. HIRSCH,H.H., S.SEIDL, K.BREDDIN: Wo bleiben die Thrombozyten beim extrakorporalen Kreislauf?

Thoraxchirurgie 14,418-422 (1966)

175. HIRSCH,H.H. S.SEIDL, K.BREDDIN: Untersuchungen über Größe, Verteilung und Mechanismus der Thrombozyten-verluste bei Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine mit Hilfe ^{51}Cr-markierter Thrombocyten

Klin.Wschr.46,97-1o2 (1968)

176. HJORT,P.F., R.HASSELBACH: A criticall review of the evidence for a continuons hemostasis in vivo

Thromb.Diath.Haemorrhag.6, 58o-613 (1961)

177. HOLGER-MADSEN,T., M.SCHILER: Increased heparin resistance after operation measured by the plasma heparin thrombin time

Acta chir.Scand.118,257-263 (1959/6o)

178. HOLLAND,P.V., R.M.RUBINSON, A.G.MORROW, P.J.SCHMIDT: γ-Globulin in the prophylaxis of posttransfusion hepatitis

J.Amer.Med.Assoc.196,471-474 (1966)

179. HOROWITZ,H.I.: How the platelet factor 3 of blood platelets enters into coagulation reactions

J.Clin.Invest.45,1o25-26 (1966)

180. HOWELL,M.: Lipoproteins and fibrinolysis

Proc.Roy.Soc.Med.57,606-609 (1964)

181. HUGGINS,C.E.: Frozen blood-clinical experience

Surgery 60,77-84 (1966)

182. HUGHES,A., R.S.TONKS: Magnesium, adenosine diphosphate and blood platelets

Nature 210,106-107 (1966)

183. HUMMEL,K.: Bericht über den XI.Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusion vom 24.-29.8.66 in Sydney/Austr.

Ärzt.Lab.13,125-136 (1967)

184. HUTH,K., J.BLUMENTHAL, C.MITTERMAYER, H.G.LASCH: Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach Carragenin

Verhdlg.Dtsch.Ges.Inn.Med.72,287-291 (1967)

185. IATRIDIS,P.G., J.H.FERGUSON: Plasminoplastin generation test of normal HF,PTA, X, PTC and AHF Platelet-poor plasmas: evidence that only HF plasma has an abnormal fibrinolytic activity

Nature 207,1404-05 (1965)

186. IMDAHL,H., H.EGLI, H.BUSCHA, K.DIETMANN: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs.

Langenbeck's Arch.klin.Chir.298,828-831 (1961)

187. IRELAND,D.M., D.C.B.MILLS: Detection [redacted] and determination of adenosine diphosphate and related substances in plasma

Biochem.J.99,283-296 (1966)

188. JOHANSSON,L., S.LINDBERG, S.SÖDERLUND: Renal complications following heart surgery with extracorporeal circulation

Scand.J.Thor.Cardiovasc.1,52-56 (1967)

189. JOHNSON,A.J.: Recent advances in experimental thrombogenesis

Federation Proc.24,827-34 (1965)

190. JÜRGENS,J.: Pathologische Werte der Prothrombinzeit bei Polycythaemie

Dtsch.med.Wschr.88,340-341 (1963)

191. JÜRGENS,R., H.BRAUNSTEINER: Zur Pathogenese der Thrombose

Schweiz.med.Wschr.80,1388-1394 (1950)

192. JÜRGENS,R.: Pharmakologische Beeinflussung der Blutgerinnung

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmakol.222,107-153 (1954)

193. KALLER,H.: Enterale Resorption,Verteilung und Elimination von 4-Aminomethylohexancarbonsäure (AMCHA) und ε- Aminocapronsäure (ACS) beim Menschen

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmakol.256,160-168 (1967)

194. KAMEL,K., S.H.DAVIES, R.A.CUMMING: Changes in the fibrinolytic system components during extracorporeal circulation

Thorax 21,215-219 (1966)

195. v.KAULLA,K.N.: Animal plasma as substrate for synthetic fibrinolysis inducers

Proc.Soc.Exper.Biol.Med.121,46-49 (1966)

196. v.KAULLA,K.N.: Nonenzymatic activation of the fibrinolytic enzyme system

Fed.Proc.25,57-62 (1966)

197. v.KAULLA,K.N., E.v.KAULLA: Thrombin generation in normal subjects and cardiac patients

Circul.Research.14,436-446 (1964)

198. v.KAULLA,K.N., H.KAYE, E.v.KAULLA, T.L.MARCHIORO, T.E.STARZL, M.DENVER: Changes in blood coagulation

Arch.Surg.(Chicago) 92,71-79 (1966)

199. v.KAULLA,K.N., E.v.KAULLA: Thrombinbildung vor und nach Nierenübertragung bei Urämie

Klin.Wschr.44,364-370 (1966)

200. KENNEDY,J.H., N.BALLAS, P.M.BARNARD, N.SARAP, A.J.BEYER: Use of a pump oxygenator in clinical cardiac failure

J.Amer.med.Ass.195, 61-66 (1966)

2o1. KEVI,S.V., R.M.GLICKMAN, W.F.BERNHARD, L.K.DIAMOND, R.E.GROSS: The pathogenesis and control of the hemorrhagic defect in open heart surgery

Surg.Gyn.Obstetr.123,313-318 (1966)

2o2. KIPKA,E.: Untersuchungen über die chemische und physikalische Beeinflussung von Konservenblut

Inaug.-Dissert.,Frankfurt/M.1962

2o3. KISSMEYER-NIELSEN, C.B.MADSEN: Platelets in blood stored in untreated and siliconed glass bottles and plastic bags

J.Clin.Pathol.14,626-636 (1961)

2o4. KITTLE,C.F., R.ELLERS: Edglugate-Mg as a blood preservative for extracorporeal circulation

Arch.Surg.81,179-185 (196o)

2o5. KLINNER,W., A.SCHAUDIG, F.SEBENING: Ergebnisse bei 5oo mit der Herz-Lungen-Maschine operierten Herzfehlern

Langenbeck's Arch.klin.Chir.3o2, 91-1o5 (1963)

2o6. KLINNER,W., H.G.BORST, F.SEBENING, A.SCHAUDIG, W.SEIDEL, P.SCHMIDT-HABELMANN, H.MEISNER, E.STRUCK, D.DRAGOJEWIC, H.OELERT, K.BÜHLMEYER, W.RUDOLPH: Chirurgie am offenen Herzen. 1o-jährige Erfahrungen mit dem extrakorporalen Kreislauf

Forum cardiologicum 11,Studienreihe Boehringer,Mannheim,1968

2o7. KLOSTER,F.E., J.D.BRISTOW, H.E.GRISWOLD: Medical problems in mitral and multiple valve replacement

Prog.Cardiovas.Dis.7,5o4-529 (1965)

2o8. KOCHEN,J.A., S.BAEZ: Laser inducedmicrovascular thrombosis, embolization and recanalization in the rat.

Ann.N.Y.Acad.Sci 122,728-737 (1965)

2o9. KOEHLER,A.: Dissertation Dorpat 1877

zit.bei VOLHARD 1897,S.424

210. KOFFLER,D., F.PARONETTO: Fibrinogen deposition in acute renal failure

Amer.J.Path.49,383-395 (1966)

211. KOLLER,F.: Gerinnungsstörungen als Ursache postoperativer Blutungen

Langenbeck's Arch.klin.Chir.316,40-49 (1966)

212 KOMMERELL,B., H.FRITSCH, U.GILSDORF: Fütterungsversuche mit ε-Aminocapronsäure im Tierexperiment und ihre Wirkung auf das Gefäßsystem

Z.ges.exp.Med.140,189-201 (1966)

213. KONTRAS,S.B., H.D.SIRAK, W.A.NEWTON: Hematologic abnormalities in children with congenital heart disease

J.Amer.Med.Assoc.195,611-615 (1966)

214. KORNHUBER,B., H.GUTHEIL: Gerinnungsstoerungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Z.Kreislaufforsch.54,738-44 (1965)

215. KREEL,I., L.I.ZAROFF, J.W.CANTER, I.KRASNA, I.D.BARONOFSKY: A syndrome following total body perfusion

Surg.Gyn.Obstetr.111,317-321 (1960)

216. KUDRYASHOV,B.A., T.M.KALISHEVSKAYA, L.A.POLYAKOVA: Complex union of heparin with thromboplastic blood proteins and their physiological properties (russ.)

Vopr.Med.Khim.12,114-16 (1966)

217. KUDRYASHOV,B.A., L.V.MOLCHANOVA, S.E.SHNOL, V.A.SAZHNIKOV: Behavior of fibrinogen-I^{131} in the blood stream of animals during thrombin activation of the physiological anticoagulative system (russ.)

Byul.Eksp.Biol.Med.60,1381-84 (1966)

218. KÜNZER,W., D.HABERHAUSEN: Die thromboplastischen und fibrinolytischen Aktivitäten der roten Blutzellen

Klin.Wschr.42,165-168 (1964)

219. KUHN,W., H.GRAEFF: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei geburtshilflichen Blutungen

Geburtsh.u,Frauenheilk.26,913-931 (1966)

220. LAIHO,K., U.UOTILA: Demonstration of fibrin in tissue haemorrhages

Nature 212,1580-81 (1966)

221. LAMBERT,P.H., J.SALMON: Localisation des derives du fibrinogene dans les lesions tissulaires secondaires aux reactions anaphylactiques du lapin.Influence de la fibrinolyse

Compt.Rend.Soc.Biol.160,1545-47 (1966)

222. LARGIADER,F.: Zur Pathogenese der Fibrinolysesteigerung bei kardiovasculären Eingriffen

Helv.chir.Acta 31,396-402 (1964)

223. LASCH,H.G., K.HUTH, D.HEENE: Zur Pathophysiologie der Blutgerinnung

Therapeutische Berichte"Bayer" H.2, 88-96 (1966)

224. LASCH,H.G., D.L.HEENE, K.HUTH, W.SANDRITTER: Pathophysiology,clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy (Verbrauchskoagulopathie)

Amer.J.Cardiol.20,381-91 (1967)

225. LASSEN,M.: HEAT denaturation of plasminogen in the fibrin plate method

Acta phys.Scand.27,371-376 (1952)

226. LEACHMAN,R.D., G.L.HALLMAN, D.A.COOLEY: Relationship between polycythemia and surgical mortality in patients undergoing total correction for tetralogy of fallot

Circulation 32,65-68 (1965)

227. LEHMANN,H., D.C.ROBSON, H.W.WHITCHER, L.R.S.McFARLANE: Long-term preservation of blood

Proc.Roy.Soc.Med.57,625-634 (1964)

228. LEININGER,R.I., R.D.FALB, M.M.EPSTEIN, G.A.GRODE: New surface may make artificial heart possible. A method for bonding heparin to plastics promises to make flexible materials safe in internal organs

Chem.Eng.News 44,56-57 (1966)

229. LESAGE,A.M., H.TSUCHIOKA, W.G.YOUNG, W.C.SEALY: Pathogenesis of pulmonary damage during extracorporeal perfusion

Arch.Surg.93,1002-1008 (1966)

230. LEUTSCHAFT,R.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die extrakorporale Perfusion nach der Blutverdünnungsmethode bei Operationen am offenen Herzen

Habilitationsschrift Erlangen, 1966

231. LEUTSCHAFT,R.: Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener Hämodiluentien auf das Blutbild bei der extrakorporalen Perfusion

Blut 15,206-214 (1967)

232. LEUTSCHAFT,R., F.GALL, R.FLESCH, H.ULMER: Hämolyse-probleme und Hämostase bei extrakorporaler Perfusion nach der Eigenblutverdünnungsmethodik

Langenbeck's Arch.klin.Chir.308,635-639 (1964)

233. LEUTSCHAFT,R., R.FLESCH: Haematologische Probleme bei extrakorporaler Perfusion mit verdünntem Eigenblut

Bibl.haemat.20,193-200 (1965)

234. LEVIN,J., E.BECK: A re-appraisal of the role of blood coagulation and platelets in the generalized SHWARTZMAN phenomenon

Thromb.Diath.Haemorrhag.15,519-38 (1966)

235. LEWIS,J.H., I.L.F.SZETO, W.L.BAYER, M.TAKAORI, P.SAFAR: Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextrans

Arch.Surg.93,941-950 (1966)

236. LIBANSKA,J.: The influence of EDTA,trisodiumcitrate and heparin on the ultrastructure of blood platelets

Thromb.Diath.Haemorrhag.16,371-77 (1966)

237. LINDER,F., W.SCHMITZ, M.TREDE, H.H.STORCH, D. KRUMHAAR: Zur Chirurgie des Herzens mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs

Langenbeck's Arch.klin.Chir.311,396-412 (1965)

238. LINDER,F., A.ENCKE: Die postoperative Nachblutung in der allgemeinen Chirurgie

Langenbeck's Arch.klin.Chir. 316, 50-62 (1966)

239. LIPINSKI,B., Z.WEGRZYNOWICZ, A.Z.BUDZYNSKI, M.KOPEC, Z.S.LATALLO, E.KOWALSKI: Soluble unclottable complexes formed in the presence of fibrinogen degradation products (FDP) during the fibrinogen-fibrin conversion and their potential significance in pathology

Thromb.Diath.Haemorrhag.17,65-77 (1967)

24o. LONG,D.M.,jr. L.SANCHEZ, R.L.VARCO, C.W.LILLEHEI: The use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation

Surgery 5o,12-28 (1961)

241. LUCZAK,S., F.WOLF: Die Herabsetzung der Hämolyse und die Verlängerung der Überlebenszeit Cr^{51}-markierter Erythrozyten beim Empfänger nach Vorbehandlung der Blutkonserven mit Vitamin E

Dtsch.med.Wschr.88,7o7-711 (1963)

242. LÜSCHER,E.F.: Platelets in hemostasis and thrombosis

Brit.J.Haemat.13,1-9 (1967)

243. LÜSCHER,E.F.: Morphologie und Physiologie der Thrombozyten

in "Thrombozytäre Gerinnungsstörungen" herausgeg.v.L.ZUKSCHWERDT und H.A. THIES,11-25 Schattauer-Verlag,Stuttgart 1967

244. MALM,J.R., F.O.BOWMAN jr., S.F.SULLIVAN, G.G.NAHAS: The use of tham buffered acid-dextrose-citrate blood for extracorporeal circulation

J.Cardiovasc.Surg.6,134-137 (1965)

245. MAMMEN,E.F., A.P.THAL, W.KATZ: Anwendung von Trasylol beim extrakorporalen Kreislauf

in "Neue Aspekte der Trasylol-Therapie herausgeg.v.R.GROSS und G.KRONEBERG S.111-117,Schattauer-Verlag,Stuttgart 1966

246. MAMMEN,E.F., G.GRAMMENS: The purification and some properties of bovine HAGEMAN factor

Thromb.Diath.Haemorrhag.18,3o6-o7 (1967)

247. MANDELBAUM,I., S.T.GIAMMOND: Bronchial circulation during cardiopulmonary bypass

Ann.Surg.164,985-989 (1966)

248. MANN,R.D. Method of estimating the inhibitory effect of plasma or serum upon urokinase-activated fibrinolysis

J.Clin.Path.19,233-237 (1966)

249. MARCUS,A.J., D.ZUCKER-Franklin, L.B.SAFIER, H.L.ULLMAN: Studies on human platelet granules and membranes

J.Clin.Invest.45,14-28 (1966)

25o. MARGARETTEN,W.: Local tissue damage in disseminated intravasculär clotting

Am.J.Cardiol.2o,185-9o (1967)

251. MARGARETTEN,W., I.CSAVOSSY, D.G.McKAY: An Electron microscopic study of thrombin-induced disseminated intravascular coagulation

Blood 29,169-81 (1967)

252. MARGRAF,W.: Die Einwirkung einer O_2-Durchströmung auf menschliches Blut

Langenbeck's Arch.klin.Chir.289,716-719 (1958)

253. MARTIN,M., V.HIEMEYER, H.RASCHE: Zur intravasalen Streptokinase-induzierten Thrombolyse bei der Maus. Vitalmikroskopische und gerinnungsphysiologische Beobachtungen

Thromb.Diath.Haemorrhag.14,519-544 (1965)

254. MARX,R.: Blutstillung mit Fibrinolyse-Inhibitoren

Münch.Med.Wschr.1o8,1267-1273 (1966)

255. MATZKE,J., SMITH-JENSEN,R., J.H.RYGG: Blood clotting problems in extracorporeal circulation

Acta.chir.Scand.122,2o8-216 (1961)

256. MAYER,G.A., O.KISS: Blood viscosity and in vitro anticoagulants

Amer.J.Physiol.2o8,795-797 (1965)

257. McKAY,D.G.: Disseminated intravascular coagulation

Harper und Row,New York
493 S.,1965

258. MERTZ,D.P.: Über das Wesen der Kininhormone

Wien.Klin.Wschr.79,169-178 (1967)

259. MEYER-WEGENER,H., H.R.NEY: Eine einfache Herz-Lungen-Maschine mit neuem Filmoxygenator

Chirurg 31,4-7 (1960)

260. MEYER-WEGENER,H.: Die Herabsetzung der Hämolyse in Herz-Lungen-Maschinen und Blutkonserven durch Vorbehandlung der Spender mit α-Tocopherol

Klin-Wschr.38,407-408 (1960)

261. MIELKE,J.E., J.C.HUNT, F.T.MAHER, J.W.KIRKLIN: Renal performance during clinical cardiopulmonary bypass with and without hemodilution

J.Thorac.Cardiovasc.Surg.51,229-237 (1966)

262. MILSTONE,H.: A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis

J.Immunol. 42,109-116 (1941)

263. de MORAIS,D.J., W.JASBIK, ANDRE LINA,H.C., SILVA BRAGA,D., FRANCO,S.: Hemodilution in extracorporeal circulation using plasma and dextran (Macrodex) as diluents

J.Cardiovas.Surg.4,36-44 (1963)

264. NADELL,J., N.L.JOHNSON, J.G.POOL, W.P.CREGER: Thromboplastic activity in cultured blood leukocytes

Clin.Res.14,169 (1966)

265. NEEF,H.: Erfahrungen bei der Blutvorbereitung für den extrakorporalen Kreislauf

Bruns' Beitr.Klin.Chir.213,208-214 (1966)

266. NEEF,H., M.RICHTER, U.FISCHER: Über den Einfluß von Aufbewahrungstemperatur und -zeit auf Säure-Basen-Gleichgewicht und Hämolyse im Spenderblut für die Herz-Lungen-Maschine

Thoraxchir.15,73-81 (1967)

267. NIEWIAROWSKI,S., D.P.THOMAS: Platelet aggregation by ADP and thrombin

Nature 212,1544-47 (1966)

268. NILSSON,J.M., J.SWEDBERG: Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a bubble oxygenator

Acta chir.Scand.117,47-54 (1959)

269. NILSSON,I.M., S.E.BJÖRKMAN, L.ANDERSSON: Clinical experiences with ε-aminocaproic acid (ε-ACA) as an antifibrinolytic agent

Acta Med.Scand.170,487-509 (1961)

270. NORDOY,A., T.O.RORVIK: Some effects of adrenaline on rat platelets in vitro and in vivo

Scand.J.Clin.Lab.Invest.17,151-58 (1965)

271. NORDSTRÖM,S., P.OLSSON, L.BLOMBÄCK: Thromboplastin-induced hypercoagulability and its prevention

Nature 206,632-633 (1965)

272. NORDSTRÖM,S., P.OLSSON, M.BLOMBÄCK: On the antithromboplastic activity of trasylol

in "Neue Aspekte der Trasylol-Therapie" herausgeg.v.T.GROSS u.G.KRONEBERG Schattauer-Verlag,Stuttgart, S.44-51 (1966)

273. NORMAN,J.C.: Cardiac surgery

Meredith Publ.Co.New York 1967

274. NOSSEL,H.L., J.NIEMETZ: A normal inhibitor of the blood coagulation contact reaction product

Blood 25,712-723 (1965)

275. O'BRIEN,J.R., J.B.HEYWOOD: Effect of aggregating agents and their inhibitors on the mean platelet shape

J.Clin.Path.19,148-153 (1966)

276. O'BRIEN,T.G., L.L.HAYNES, A.C.HERING, J.L.TULLIS, E.WATKINS: The use of glyzerolized frozen blood in vascular surgery and extracorporeal circulation

Surgery 49,109-129 (1961)

277. OLLENDORFF,P., O.STORM, I.RYGG, E.ARNFRED: Activation of the thromboplastic and the fibrinolytic system during extracorporeal circulation

Acta.chir.Scand.122,217-223 (1961)

278. OLWIN,J.H., J.L.KOPPEL: The relation of coagulation factor defects to surgical blood coss

Amer.N.Y.Acad.Sci.115,43-55 (1964)

279. O'NEILL,J.A., N.ENDE, I.S.COLLINS, H.A.COLLINS: A quantitative determination of perfusion fibrinolysis.

J.Thorac.and Cardiovasc.Surg.51,777-782 (1966)

280. OWREN,P.A.: Panel discussion in "Bleeding in the surgical patient"

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,527-528 (1964)

281. PEARSE,A.G.E.: Histochemistry.Theoretical and applied 2nd ed., J.A.Churchill, London 1960

282. PENICK,G.D., H.R.ROBERTS, W.P.WEBSTER, K.M.BRINKHOUS: Hemorrhagic states secondary to intravascular clotting. An experimental study of their evolution and prevention

Arch.Path.66,708-714 (1958)

283. PENICK,G.D., H.E.AVERETTE,jr. R.M.PETERS, K.M.BRINKHOUS: The hemorrhagic syndrome complicating extracorporal shunting of blood: An experimental study of its pathogenesis.

Thrombos.Diathes.haemorrh.2,218-225 (1958)

284. PERKINS,H.A. M.R.ROLFS, B.TORG: Laboratory techniques permitting assay of blood coagulation factore in heparinized blood. Preliminary results in patients undergoing heart surgery.

Proc.9th Congr.int.Soc.Blood Transf., Mexiko 1962 p.103-105 Basel,New York: Karger 1964

285. PFISTERER,H., S.THIERFELDER, Chr.THIEDE, W.STICH: Vergleichende Untersuchungen über erythrocytär (ABO) kaompatible und inkompatible Thrombocytentransfusionen beim Menschen.

Klin.Wschr. 44,613-615 (1966)

286. PHILLIPS,L.: Homologous serum jaundice following fibrinogen administration.

Surg.Gyn.Obstetr.121,551 (1965)

287. PHILLIPS,L., J.R.MALM, R.A.DETERLING,jr. -Coagulation defects following extracorporeal circulation.

Ann.Surg.157,317-326 (1963)

288. POOL,J.G.: Preparation and testing of antihemophilic globulin (Factor VIII) sources for transfusion therapy in hemophilia. Description of a new sterile concentrate process for blood banks.

Scand.J.Clin.Lab.Invest.17,70-77 (1965)

289. POOL,J.G., A.E.SHANNON: Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag-system

N.England J.Med.273,1443-1447 (1965)

290. PORTER,P., M.PORTER, J.N.SHANBERGE: Heparin cofactor and plasma antithrombin in relation to the mechanism of inactivation of thrombin by heparin

Clin.Chim.Acta 17,169-200 (1967)

291. PRENTICE,C.R.M., R.T.BRECKENRIDGE, O.D.RATNOFF: Studies on the conversion of prothrombin to thrombin:with notes on the cation requirement for this reaction

J.Labø.Clin.Med.69,229-244 (1967)

292. QUICK,A.J.: Influence of Erythrocytes on the coagulation of blood

Amer.J.med.Sc. 239,51-60 (1960)

293. QUICK,A.J.: Thromboplastic activity of red cells

Nature 192,882 (1961)

294. QUICK,A.J., M.E.HICKEY: Erythrocyte ectract (hemolysate) and tissue thromboplastin:their action on heparin activity

Proc.Soc.exper.Biol.Medic.103,608-611 (1960)

295. RABY,C.: Les troubles de l'hémostase dans les cardiopathies congénitales,leur retentissement sur les pertes sanguines post-opératoires

Hémostase 2,279-285 (1962)

296. RACCUGLIA,G., C.J.D.ZARAFONETIS: Pharmacologic compounds,fresh and preserwed platelets in experimental thrombocytopenia

Proc.9th Congr.int.Soc.Blood Transf. Mexico 1962; 34-41(1964) Karger,Basel

297. REBER,K.: Versuche zur Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität in vivo

in "Thrombozytäre Gerinnungsstörungen" herausgeg.v.L.ZUKSCHWERDET und H.A.THIES S.35-39,Schattauer-Verlag,Stuttgart 1967

298. REGOECZI,E., M.L.RUBENBERG, M.C.BRAIN: Intravascular haemolysis and disseminated intravascular coagulation

Lancet I,601-602 (1967)

299. REIMER,S.M.: The hypercoagulable state: studies with antikallikrein

Clin.Res.13,542 (1965)

300. REPLOGLE,R.L., S.V.KEVY, R.E.GROSS: Some hematologic aspects of prolonged blood pumping

J.Thor.Cardiovas.Surg.54,688-94 (1967)

301. REVOL,L., J.P.THOUVEREZ, M.MORATI-SCHMITT: Note sur les accidents hémorragiques et les troubles de l'hémostase dans la circulation extra-corporelle; rôle de la solution anticoagulante utilisée pour le prélèvement du sang (intéret de la solution A.C.D.)

Hémostase 2,291-293 (1962)

302. ROBERTS,H.R., G.D.PENICK, W.P.WEBSTER, U.M.BRINKHOUS: The prevention of hemorrhage with anticoagulants - an exploratory study of a paradox

Ann.N.Y.Acad.Sci.115,67-77 (1964)

303. RODMAN,N.F., R.G.MASON: Platelet-platelet interaction: relationship to hemostasis and thrombosis

Federation Proc. 26,95-105 (1967)

304. RODRIGUEZ-ERDMANN,F.: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation

N.England J.Med. 273,1370-1378 (1965)

305. van ROOD,J.J., J.van der SLUYS VEER: Blutspenderprobleme bei Anwendung der Herz-Lungen-Maschine

Thoraxchirurgie 7,131-139 (1959)

306. van ROOD,J.J., J.G.ERNISSE: Transfusionsprobleme beim extrakorporalen Kreislauf

Bibl.haematol.12,356-382 (1961)

307. ROSKAM,J., J.BOUNAMEAUX: Etude de l'agglutination et de la métamorphose visqueuse des plaquettes sanguines

Proc.7th Congr.Intern.Soc.blood Transfusion 1958.Karger-Basel 1958,897-903

308. ROTHNIE,N.G., J.B.KINMONTH: Bleeding after perfusion for open heart surgery

Brit.Med.J. II, 73-78 (1960)

309. ROTHNIE,N.G., J.B.KINMONTH: The neutralization of heparin after perfusion

Brit.Med.J. II,1194-97 (1960)

310. ROTHNIE,N.G., A.G.NORMAN, M.STEELE, J.B.KINMONTH: Changes in blood-coagulation due to perfusion for ~~x~~ cardiac surgery

Brit.J.Surg. 48,272-281 (1960)

311. RUBINSON,R.M., P.HOLLAND, P.J.SCHMIDT, A.G.MORROW: Serum hepatitis after open-heart operations

J.Thor.Card.Surg. 50,575-581 (1965)

312. SACHS,D., G.H.DERRY, D.KRUMHAAR, W.H.LEE, J.V.MALONEY: Chemical and hypothermic inhibition of intravascular sludging in extracorporeal circulation

Ann.Surg. 160,183-188 (1964)

313. SAEGESSER,M.: Die "abnorme" chirurgische Blutung

Langenbeck's Arch.klin.Chir. 314, 276-291 (1966)

314. SAKAI,Y., F.J.LEWIS: A study of platelet aggregation and blood velocity in vitro

J.Thorac.Cardiovas.49,982-993 (1965)

315. SAKAI,Y., B.C.PATON: Physiologic effects of rapid hemodilution

Arch.Surg.91,887-892 (1965)

316. SAMAMA,M., J.YVER, M.WEISS: Mécanisme de l'activation du système fibrinolytique en chirurgie cardiaque avec C.E.C. et hypothermie profonde

Hémostase 2,335-336 (1962)

317. SANDRITTER,W.: Die pathologische Anatomie der Thrombose und Lungenembolie

Behringwerk.Mtt.H.41,37-67 N.G.Elwert,Marburg/L.,1962

318. SANDRITTER,W. G.SCHLÜTER, G.KÖPPEL: Thrombolyse im Tierexperiment

Med.Welt 2732-2739,(1964)

319. SATTER,P.: Heparin und Protamin bei der extrakorporalen Zirkulation

Thoraxchirurgie 8,499-503 (1961)

320. SCHÄDLICH,M., M.SCHNEIDER, E.FRUS, H.J.SERFLING: Zur Problematik der Hämodilution bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation in der Herzchirurgie

Dtsch.Gesd.wes.21,1640-1644 (1966)

321. SCHILD,W.: Zur Therapie der Defibrinierungshaemorrhagien in der Geburtshilfe

Dtsch.med.Wschr.90,1402-1406 (1965)

322. SCHIMERT,G., F.C.FISHER: Prevention of clot formation on prosthetic mitral valves.

J.Thorac.Cardiovas.Surg.47,217-224 (1964)

323. SCHIMPF,Kl., A.CIBELIUS, R.MARDINI: Die physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung bei pathologisch gesteigerter Gerinnbarkeit in vivo

Klin.Wschr.42,637-640 (1964)

324. SCHMID,H.J., D.P.JACKSON, C.L.CONLEY: Mechanism of action of thrombin on platelets

J.Clin.Invest.41,543-553 (1962)

325. SCHMORL,G.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperale Eklampsie

Vogel-Verlag,Leipzig 1893

326. SCHMUTZLER,R.: Methodik der Differenzierung hyperfibrinolytischer Zustände und antifibrinolytischer Wirkungen

aus"Neue Aspekte der Trasylol-Therapie" herausgeg.v. R.GROSS und G.KRONEBERG, S.20-32 (1966)
Schattauer-Verlag,Stuttgart

327. SCHNEIDER,M.: Die Wiederbelebungszeit verschiedener Organe nach Ischaemie

Vortr.81.Tagg.Dtsch.Ges.Chir.München 1.-4.4.1964 Langenbeck's Arch.Klin.Chir 308:252-265 (1964)

328. SCHNORRER,M., K.SISKA, J.SIMKOVIC: Über die Bedeutung von Heparin bei extrakorporalem Blutkreislauf

Thoraxchirurgie 15,210-217 (1967)

329. SCHÖNBACH,G.: Die derzeitigen Möglichkeiten des Herzersatzes

Dtsch.med.Wschr. 90,2213-2215 (1965)

330. SCHREK,R., W.E.NEVILLE: In vitro studies on the danger of use of mixed bloods for open heart surgery

Ann.Surg. 160,275-281 (1964)

331. SCHWICK,G., Th.KRANZ, R.SCHMIDTBERGER; K.STÖRIKO: Zur Immunologie des Fibrinogens und seiner Spaltprodukte

Behringwerk-Mitt.,H.43,213-226 (1964) N.G.Elwert,Marburg/L.

332. SCHWICK,G., K.STÖRIKO: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen

Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik 1:Behringwerke, Marburg/L. (1966)

333. SCOTT,G.B.D., N.BLASZCYNSKI: Tissue activator of plasminogen

Arch.Path. 89, 70-75 (1965)

334. SEALY,W., S.OGINO, A.M.LESAGE, W.G.YOUNG jr.: functional and structural changes in the lung in hemorrhagic shock

Surg.Gyn.Obstetr. 122,754-760 (1966)

335. SEIDEL,W., W.DOMANIG: Der Blutverlust und Blutbedarf im Anschluß an Operationen mit extrakorporaler Zirkulation

Thoraxchirurgie 11,657-672 (1963)

336. SEIDL,S., H.H.HIRSCH, K.BREDDIN, E.WENZEL: Über den Einfluß verschiedener Stabilisatoren auf die Entstehung von Aggregaten im konservierten Blut und deren Bedeutung für die Bluttransfusion

Klin.Wschr.44,851-853 (1966)

337. SEIDL,S., H.H.HIRSCH: Über ein Gerät zur Messung des Siebungsdruckes von Blut nach der Methode von SWANK

Z.prakt.Anaesth. 1, 14-18 (1967)

338. SENNING,A.: Nachblutungen in der Thorax-und Gefäßchirurgie

Langenbeck's Arch.klin.Chir.316, 63-71 (1966)

339. SESSLER,D.A., H.F.TASWELL, E.A.MOFFIT, J.W.KIRKLIN: Heparinized versus acid-citrate-dextrose blood for cardiopulmonary bypass

Mayo-Clin.Proc.40,859-867 (1965)

340. SHERMAN,P.H., D.KRUMHAAR, T.TANAKA, L.R.BENNETT, J.V.MALONEY jr.: Measurement of intravascular erythrocyte sequestration by Cr^{51}: Effect of endotoxin in dogs and clinical status, extracorporeal circulation and rapid sampling in man

Ann.Surg.164,23-33 (1966)

341. SIGGAARD-ANDERSEN,O.: The acid-base status of the blood, 2nd

Munksgaard,Copenhagen 1964

342. SILVA IRIBARREN, C.O., S.EKESTRÖM: The causes of death after open-heart-surgery

J.Thorac.Cardiovas.Surg.47,725-739 (1964)

343. SILVER,M.D., W.E.STEHBENS: The behaviour of platelets in vivo

Quart.J.exp.Physiol.5o,241-247 (1965)

344. SIMSON,L.R., H.A.OBERMAN, J.A.PENNER, D.M.LIEN, C.L.WARNER: A method for preparing plasma ℊ factor VIII (antihemophilic globulin) concentrate

Amer.J.clin.Path.45,373-376 (1966)

345. SKIPETROV,V.P.: On the mode of the protamine-sulfate action on Certain indices of the blood coagulation system.(Russ.)

Farmakol.Toksikol 29,188-92 (1966)

346. SOLUM,N.O., H.STORMORKEN: Influence of fibrinogen on the aggregation of washed human blood platelets induced by adenosine diphosphate, thrombin, collagen, and adrenaline

Scand.J.Clin.Lab.Invest.17,17o-182 (1965)

347. SOMMERKAMP,H.: Untersuchungen an Blutkonserven: Blutgase und Elektrolyte

Klin.Wschr.4o,298-3o3 (1962)

348. SOULIER,J.-P., O.PROU-WARTELLE: New data on HAGEMAN factor and plasma thromboplastin antecedent: the role of "contact" in the initial phase of blood coagulation

Brit.J.Haemat.6,88-lol (196o)

349. SPAET,T.H.: The platelet in hemostasis

Ann.N.Y.Acad.Sci.115(Art.1), 31-42 (1964)

350. SPIELMANN,E.: Verwendung von Thrombozytenkonzentraten in Konserven

Dtsch.med.Wschr.88,1157 (1963)

351. STEICHELE,D.F., H.J.HERSCHLEIN: Die Bedeutung der Proteolyse bei geburtshilflichen Defibrinierungsblutungen und die Therapie mit Trasylol

Arch.Gynäk.199,475-495 (1964)

352. STEICHELE,D.F., H.J.HERSCHLEIN, I.WOERNER: Das Serumeiweißbild der geburtshilflichen Afibrinogenämie

Klin-Wschr.44,(1966) 228-233

353. STEICHELE,D.F., H.J.HERSCHLEIN: Grundlagen und Therapie der akuten Gerinnungsstörungen in Geburtshilfe und Chirurgie

Med.Welt 18 (N.F.): 1931-1939 (1967)

354. STRUMIA,M.M., P.V.STRUMIA: Alterations in banked blood, with special reference to hemostasis

Ann.N.Y.Acad.Sci.115(Art.1):443-454 (1964)

355. STUDER,A., A.WINTERSTEIN: Probleme der Blutgerinnung

Helv.Physiol.Acta 9,6-32 (1951)

356. SUZUKI,M., I.PENN: The effect of therapeutic agents upon the microcirculation during general hypothermia

Surgery 60,867-878 (1966)

357. SWANK,R.L., G.A.PORTER: Disappearance of micro-emboli transfused into patients during cardiopulmonary bypass

Transfusion 3,192-197 (1963)

358. SWANK,R.L., E.DAVIS: Blood cell aggregation and screen filtration pressure

Circulation 33, 617-624 (1966)

359. SYKES, M.K., D.G.MELROSE, B.ROBINSON, R.NAHAS: Pulmonary changes after ectracorporeal circulation in dogs.

Brit.J.Anaesth.38,432-445 (1966)

361. TAYLOR,F.B., M.E.ABRAMS: Effect of surface active lipoprotein on clotting and fibrinolysis, and of fibrinogen on surface tension of surface active lipoprotein.

Amer.J.Med.40,346-350 (1966)

362. THIES,H.A.: Dosierung und Neutralisierung des Heparins bei Anwendung der Herz-Lungen-Maschine.

Chemotherapie 3,354-363 (1961)

363. THOMAS,D.P.: Effect of catecholamines on platelet aggregation caused by thrombin.

Nature 215,298-299 (1967)

364. TOCANTINS, L.M., W.O.REID, M.J.SILVER, L.A.KAZAL: Current problems in hemostasis.

Ann.N.Y.Acad.Sci. 115,21-30 (1964)

365. TRAUER,D.E., S.N.KOLMEN: Adsorption of fibrinogen onto erythrocytic surfaces.

Texas Reports on Biology and Medicine 23,782-792 (1965)

366. TRAUTSCHOLD,I., E.WERLE, G.ZICKGRAF: Über den Kallikrein-Trypsin-Inhibitor.

Arzneim.-Forsch.(Drug.Res.) 16,1507-1515 (1966)

367. TREDE,M.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Eigenblutverdünnungsperfusion mit dem extrakorporalen Kreislauf.

Hab.-Schr. Heidelberg 1966

368. TRIANTAPHYLLOPOULOS,D.C., TRIANTAPHYLLOPUOLOS,E.: Antihemophilic factor-like activity of lysed fibrinogen.

Life Sci.6,601-608 (1967)

369. TRIANTAPHYLLOPUOLOS,E., TRIANTAPHYLLOPUOLOS,D.C.: New anticoagulant from lysed fibrinogen.

Brit.J.Haemat.13,28-41 (1967)

370. TRIMBLE,A.S., R.HERBST, M.GRADY, J.H.CROOKSTON: Blood loss in open heart surgery.

Arch.Surg.93,323-326 (1966)

371. TSIRIMBAS,D.A., H.PFISTERER: Vergleichende Untersuchungen der Lebensdauer gewaschener Erythrocyten und Erythrocyten aus Vollblutkonserven

Klin.Wschr.44,342-343 (1966)

372. ULIN,A.W., S.GOLLUB, E.W.EHRLICH: Unexplained bleeding in the surgical patient (hemorrhage associated with massive transfusion): physiologic studies and clinical applications

Surg.Clin.N.America 4o,1569-1589 (196o)

373. VASSALLI,P., R.H.MORRIS, McCLUSKEY,R.T.: Pathogenic role of fibrindeposition in glomerular lesions of toxemia of pregnancy

J.exp.Med.118,467-477 (1963)

374. VEREL,D., S.J.MAZURKIE, E.K.BLACKBURN, J.L.EMERY, S.VARADI, L.WOLMAN: Thrombocytopenia in congenital heart disease

Brit.Heart.J.24,92-94 (1962)

375. VERSTRAETE,M., A.AMERY, C.VERMYLEN: Blood coagulation problems during extracorporeal circulation in man

Chemotherapia 3,364-37o (1961)

376. VOLHARD,F.: Experimentelle und kritische Studien zur Pathogenese der Eklampsie

Mschr.Geburtsh.Gynäk.5,411-437 (1897)

377. VOß,D.: Differenzierung haemorrhagischer Diathesen. Indikation und Überwachung der Antikoagulantienbehandlung in der ärztlichen Praxis

Dtsch.med.Wschr.86,1o4o-1o45 (1961)

378. WANDREY,H.: Grundlagen und Bedeutung einer antifibrinolytischen Therapie in der Chirurgie

Med.Klin.61,4o5-411 (1966)

379. WARSHAW,A.L. L.LASTER, N.R.SHULMAN: The stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets

J.Clin.Investig.45,1923-1933 (1966)

38o. WEBER,E.: Zur Wirkung von Thrombin auf Blutplättchen

Verhdlg.Dtsch.Ges.Inn.Med.72,3o2-3o5 (1967)

381. WEIßBACH,G., K.URSINUS: Erfahrungen bei der Perfusion zweier Patienten mit einer Blutfüllung der Herz-Lungen-Maschine

Zbl.Chir.91,166-171 (1966)

382. WEST,R.L., M.J.ELOVITZ, R.M.HARDAWAY: Blood coagulation factor activity in experimental endotoxemia

Ann.Surg.163,567-572 (1966)

383. WINCKELMANN,G., V.HIEMEYER: Fibrinolyse beim extrakorporalen Kreislauf

Thoraxchir.10,580-590 (1962)

384. WITTE,S.: Die potentielle fibrinolytische Aktivität bei thromboembolischen Erkrankungen

Klin.Wschr.34,910-912 (1956)

385. WITTE,S., H.SCHÖN, D.BRESSEL, K.Th.SCHRICKER, W.ZELLER: Beziehungen zwischen Blutlipiden und Gerinnungsveränderungen nach Phosphatid-und Triglyceridinfusionen

Klin.Wschr.42,149-153 (1964)

386. WOODS,J.E., J.W.KIRKLIN, C.A.OWEN, J.H.THOMPSON, H.F.TASWELL: Effect of bypass surgery on coagulation-sensitive clotting factors

Mayo-Clin.Proc.42,724-735 (1967)

387. WOODS,J.E., H.F.TASWELL, J.W.KIRKLIN, C.A.OWEN: The transfusion of platelet concentrates in patients undergoing heart surgery

Mayo Clin.Proc.42,318-325 (1967)

388. WULFF,H.B., I.M.NILSSON, S.SWEDBERG: Bekämpfung der postoperativen Blutungsgefahr bei Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (Bubble-oxygenator-Prinzip)

Thoraxchirurgie 7,140-148 (1959)

389. WURZEL,H.A., C.K.KIRBY, P.SPAGNA: Variations in coagulation factors associated with extracorporeal circulation:II.observations on 299 patients

Proc.9th Congr.int.Soc.Blood-Transf. Mexiko 1962,115-117 (1964) Karger, Basel/New York

390. ZENKER,R., R.B.RAMBO, H.HEBERER, St.OECH, H.MEYER-WEGENER, R.BEER: Experimentelle Untersuchungen mit dem Pumpoxygenator nach LILLEHEI und de WALL

Thoraxchirurgie 4:427-432 (1957)

391. ZUDHI,N., B.McCOLLOUGH, J.CAREY, A.GREER: The use of citrated banked blood for open-heart surgery

Anesthesiology 21,496-501 (1960)

392. ZUHDI,N., J.CAREY, J.CUTTER, L.RADER, A,GREER: Intentional hemodilution

Arch.Surg.Chicago 87,554-559 (1963)

393. ZUHDI,N., J.CAREY, W.SHELDON, A.GREER: Comparative merits and results of primes of blood and five percent dextrose in water for heart-lung-machines:analysis of 250 patients

J.Thorac.Cardiovas.Surg.47,66-78 (1964)

394. ZUKSCHWERDT,L., H.A.THIES(Hrsgb.) Blutstillung

Schattauer-Verlag,Stuttgart 1966

395. ZUKSCHWERDT,L., H.A.THIES(Hrsgb.) Thrombozytäre Gerinnungsstörungen

SCHATTAUER-Verlag,Stuttgart 1967

Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5